(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0119134
(43) 공개일자 2023년08월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/02 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7019845
(22) 출원일자(국제) 2021년11월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/059168
(87) 국제공개번호 WO 2022/104079
국제공개일자 2022년05월19일
(30) 우선권주장
63/113,515 2020년11월13일 미국(US)

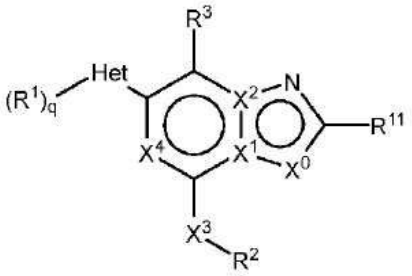
(71) 출원인
바이오젠 엠에이 인코포레이티드
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 225
(72) 발명자
홉킨스, 브라이언, 티.
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
마, 빈
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 86 항

(54) 발명의 명칭 **BTK 저해제로서의 피라졸로[1,5-A]피라진 유도체**

(57) 요 약

하기 화학식 (I')의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 이의 사용 방법 및 제조 방법이 제공되며, 화학식에서 변수는 본 명세서에 정의된 바와 같다:



(I')

(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)

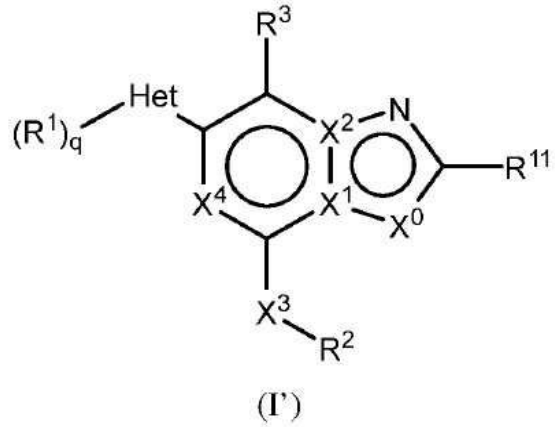
(72) 발명자
마르크스, 이삭
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
슐츠, 위르겐
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
밴더비어, 조지
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
프린스, 로빈
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
네발라이넨, 마르타
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
첸, 테유
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
유사프, 자인
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
히멜바우어, 마르틴
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
파타로풍, 바티
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
존스, 존, 하워드
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
린, 에드워드, 윈-쉬앙
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
곤잘레스 로페즈 데 투리소, 펠릭스
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
푸르겟, 토마스
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
카파치, 앤드류, 조지
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
시아볼라, 시모네
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I')로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(I')

식 중,

Het는 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 또는 N-(C_1-C_3 알킬)피리돈일이고;

X^0은 N이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고, X^4는 N이거나; X^0은 CR^0이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고 X^4는 N이거나; X^0은 CR^0이고, X^1은 N이며, X^2는 C이고, X^4는 N이거나; X^0은 CR^0이고, X^1은 N이며, X^2는 C이고, X^4는 CH이거나; 또는 X^0은 CR^0이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고, X^4는 CH이며;

R^0은 H, 할로, 메틸, 할로메틸, 사이클로프로필, CN 또는 페닐이고;

R^1은 H 또는 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3-알콕시, C_1-C_3 할로알킬 또는 4 내지 7원 단환식 산소 함유 헤테로사이클이며;

R^3은 H 또는 할로이고;

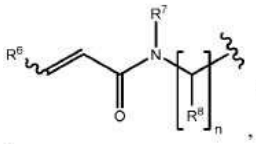
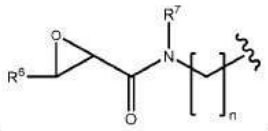
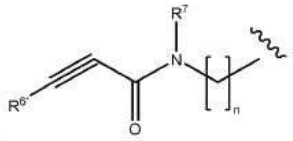
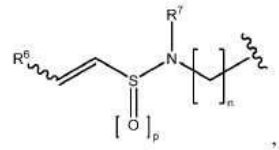
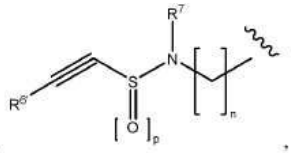
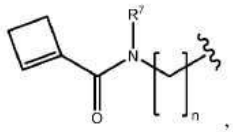
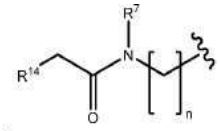
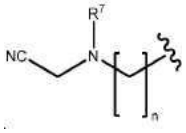
X^3은 존재하지 않거나, CH_2, CH_2CH_2, O, O-CH_2*, O-CH_2CH_2*, NH, N(CH_3)-*, $CH_2N(CH_3)$-* 또는 NH-CH_2*이되, "*"는 R^2에 대한 부착점을 나타내며;

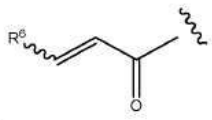
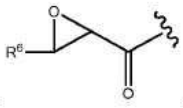
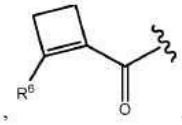
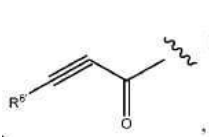
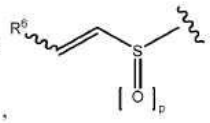
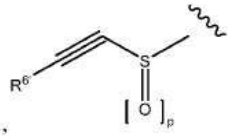
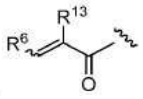
X^3이 존재하지 않거나, CH_2 또는 CH_2CH_2인 경우, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어 또는 X^3에 결합된("N-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클이고; X^3이 CH_2, CH_2CH_2, O, O-CH_2*, NH, N(CH_3)-*, $CH_2N(CH_3)$-* 또는 NH-CH_2*인 경우, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클, 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클, 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고; X^3이 O-CH_2-CH_2*인 경우, R^2는 존재하지 않거나, 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클 또는 C_1-C_3 알킬기이되, R^2가 존재하지 않는 경우, X^3은 R^4에 직접 연결되고;

R^2로 표시되는 상기 N-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클, 상기 4 내지 7원 산소 함유 헤테로사이클, 상기 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클, 상기 5 내지 6원 헤테로아릴 및 상기 C_1-C_3 알킬기는 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 내지 3개의 기로 추가로 치환되되,

N-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클이 2개의 고리 질소 원자를 함유하는 경우, R^2로 표시되는 N-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 선택적으로 N-치환되고, 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 또는 2개의 기로 추가로 치환되며;

상기 C-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고, 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 내지 3개의 기로 추가로 치환되고;

R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는 이며;

R^5는  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이고;

각각의 R^6은 독립적으로 H, CN, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, $N(R^a)_2$ 또는 $CH_2N(R^a)_2$이되, 각각의 R^a는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

각각의 $R^{6'}$는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

각각의 R^7은 독립적으로 H, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 플루오로알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

R^8은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

각각의 R^{10}은 할로, C_1-C_3 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

R^{11}은 H 또는 $N(R^{12})_2$이고;

각각의 R^{12}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이며;

R^{13}은 CN 또는 F이고;

R^{14}는 할로이며;

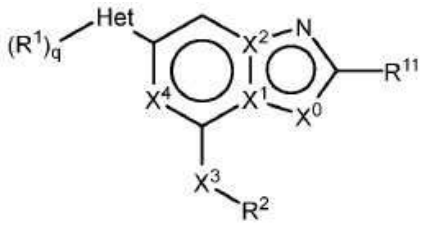
각각의 n은 독립적으로 0 또는 1이고;

각각의 p는 독립적으로 1 또는 2이며;

q는 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (I)로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(I)

식 중,

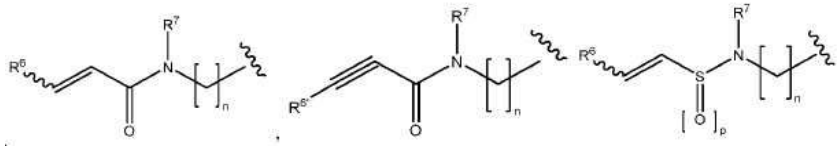
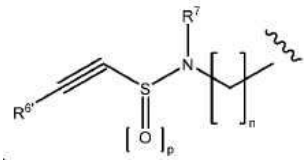
R^0은 H, 할로, 메틸, 할로메틸, 사이클로프로필 또는 CN이고;

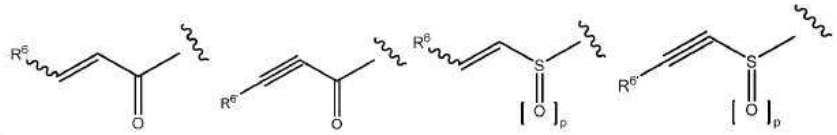
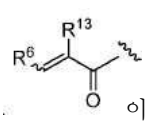
X^3은 존재하지 않거나, CH_2, CH_2CH_2, O, O-CH_2*, NH 또는 NH-CH_2*이되, "*"는 R^2에 대한 부착점을 나타내며;

X^3이 존재하지 않거나, CH_2 또는 CH_2CH_2인 경우, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어 또는 X^3에 결합된 ("N-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클이고; X^3이 CH_2, CH_2CH_2, O, O-CH_2*, NH 또는 NH-CH_2*인 경우, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클, 4 내지 7원 단환식 산소 함유 헤테로사이클 또는 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴이고;

R^2로 표시되는 상기 N-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클, 상기 4 내지 7원 산소 함유 헤테로사이클 및 상기 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환되며;

상기 C-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고, 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 또는 2개의 기로 추가로 치환되고;

R^4는  또는  이며;

R^5는  또는  이고;

각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, $N(R^a)_2$ 또는 $CH_2N(R^a)_2$이되, 각각의 R^a는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

각각의 $R^{6'}$는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬이고;

각각의 R^7은 독립적으로 H, C_1-C_2 알킬 또는 C_1-C_2 플루오로알킬이며;

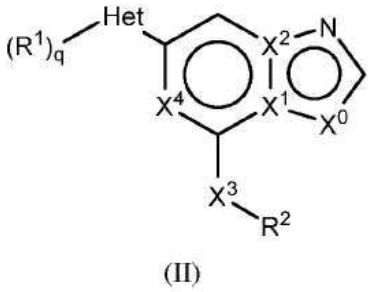
각각의 R^{10}은 F 또는 메틸이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^{11}은 H 또는 NH_2인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

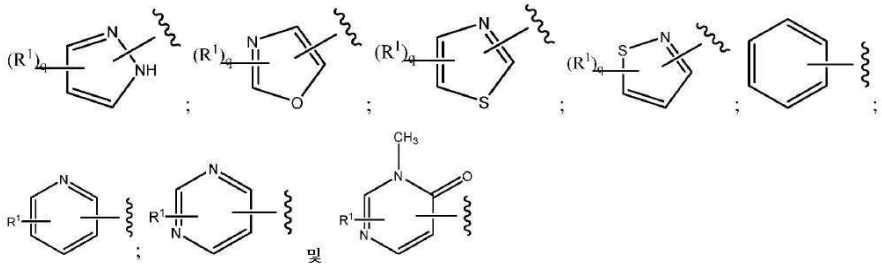
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (II)로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(II)

청구항 5

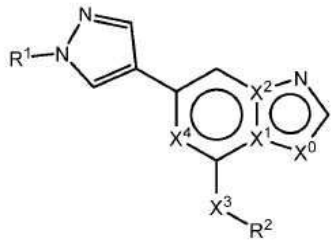
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, $(R^1)_q$-Het-는



로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 (III)으로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(III)

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

X^0은 N이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고, X^4는 N이거나; X^0은 CH이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고 X^4는 N이거나; X^0은 CH이고, X^1은 N이며, X^2는 C이고, X^4는 N이거나; X^0은 CR^0이고, X^1은 N이며, X^2는 C이고, X^4는 CH이거나; 또는 X^0은 CH이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고, X^4는 CH이며;

X^3은 존재하지 않거나, O, O-CH_2*, NH 또는 NH-CH_2*이되, "*"는 R^2에 대한 부착점을 나타내고;

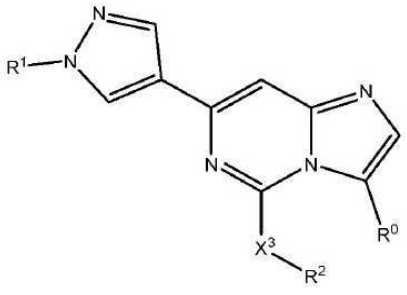
X^3이 존재하지 않는 경우, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어 또는 X^3에 결합된("N-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클이고; X^3이 O, O-CH_2* 또는 NH-CH_2*인 경우, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클, 4 내지 7원 단환식 산소 함유 헤테로사이클 또는 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴이고;

R^2로 표시되는 상기 N-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클, 상기 4 내지 7원 단환식 산소 함유 및 상기 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환되며;

상기 C-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고, 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

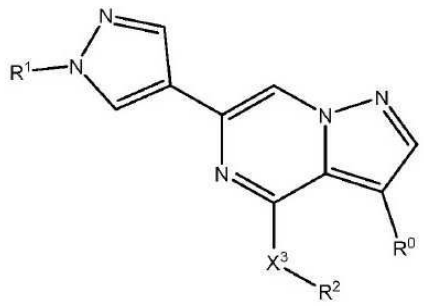
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (IV)로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(IV)

청구항 9

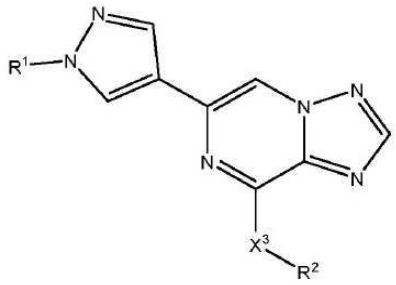
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (V)로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(V)

청구항 10

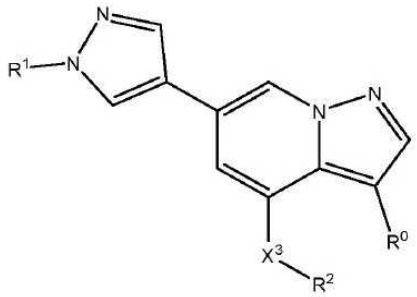
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (VI)으로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(VI)

청구항 11

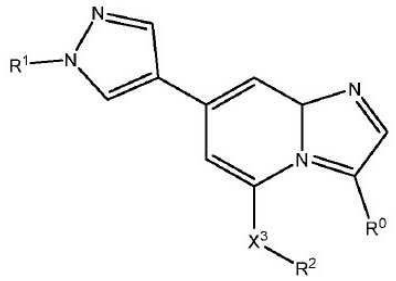
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (VII)로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(VII)

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (VIII)로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(VIII)

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 결합이고, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어에 결합된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클이고, R^2로 표시되는 상기 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제13항에 있어서, X^3은 결합이고, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어에 결합된 7 내지 10원 이환식 질소-함유 헤테로사이클이고, R^2로 표시되는 상기 7 내지 10원 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제14항에 있어서, R^2로 표시되는 7 내지 10원 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 기로 추가로 치환된 아자스피로[2.4]헵탄일렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

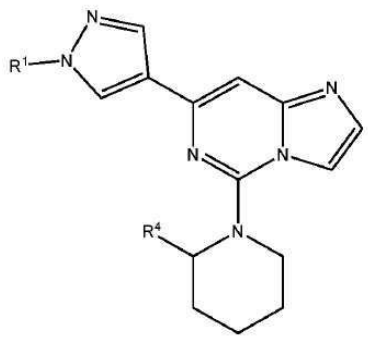
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 결합이고, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어에 결합된 4 내지 7원 단환식 질소-함유 헤테로사이클이고, R^2로 표시되는 상기 4 내지 7원 단환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제16항에 있어서, R^2로 표시되는 상기 4 내지 7원 단환식 질소-함유 헤테로사이클은 각각 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된 아제티딘일렌, 피롤리딘일렌, 피페리딘일렌, 아자판일렌 또는 옥사자판일렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

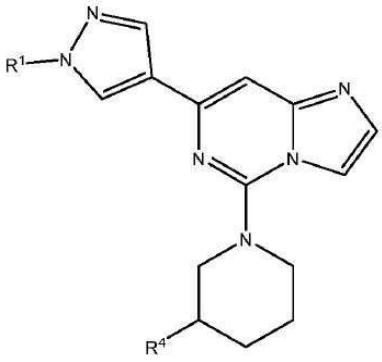
청구항 18

제17항에 있어서, 상기 화합물은 하기로부터 선택된 구조식으로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(IX)

및

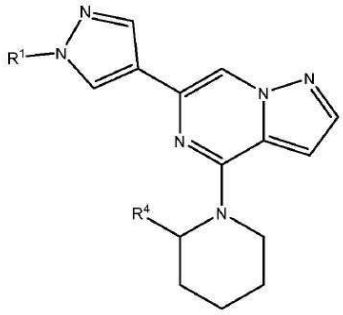


(X)

.

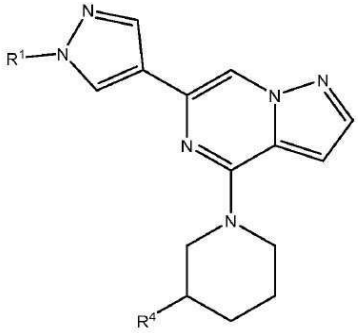
청구항 19

제17항에 있어서, 상기 화합물은 하기로부터 선택된 구조식으로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

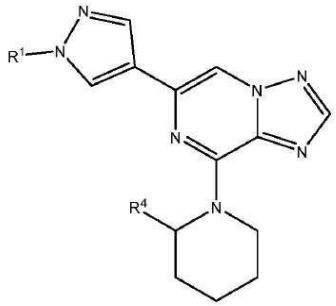


(XI)

,

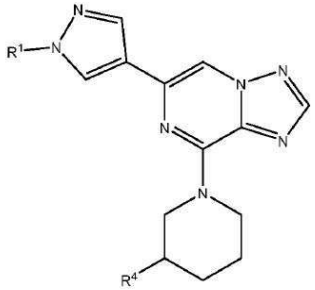


(XII)



(XIII)

및



(XIV)

.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^6은 H, CH_3 또는 CH_2Cl이고, p는 2인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $CH_2NHC(O)C{\equiv}CH$, $CH_2NHC(O)CH{=}CH_2$, $N(CH_3)C(O)C{\equiv}CH$, $NHC(O)CH{=}CH_2$, $NHC(O)C{\equiv}CH$ 또는 $NHC(O)CH{=}CHCH_2Cl$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $CH_2NHC(O)C{\equiv}CH$, $CH_2NHC(O)CH{=}CH_2$, $N(CH_3)C(O)C{\equiv}CH$ 또는

$CH_2N(R^7)C(O)CH=CHCH_2Cl$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 O, $O-CH_2*$, $O-CH_2CH_2*$, NH, $NH-CH_2*$, $N(CH_3)$ 또는 $CH_2N(CH_3)-*$이고, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클이고, 상기 C-부착된 4 내지 12원 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 내지 3개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 O, $O-CH_2*$, NH 또는 $NH-CH_2*$이고, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클이고, 상기 C-부착된 4 내지 12원 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제12항, 제23항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 O 또는 $O-CH_2*$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제12항 또는 제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^2로 표시되는 상기 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 1개의 고리 산소 또는 1개의 고리 황 원자를 선택적으로 함유하는 4 내지 7원 단환식, 6 내지 10원 융합된 이환식, 8 내지 12원 스피로사이클 또는 7 내지 10 브리지된 이환식이고, R^2로 표시되는 상기 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제12항 및 제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^2로 표시되는 상기 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 아자스피로[3.3]헵탄일렌, 아자스피로[3.5]노난일렌, 아자스피로[4.4]노난일렌, 아자스피로[3.4]옥탄일렌, 아제티딘일렌, 피롤리딘일렌, 피페리딘일렌, 아자판일렌, 다이아제판일렌, 몰폴린일렌, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴렌, 옥사자판일렌, 아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일렌, 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일렌, 아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일렌, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일렌, 아자바이사이클로[4.2.0]옥탄일렌, 아자트라이사이클로[4.1.1.03,7]옥틸렌, 아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일렌, 아자바이사이클로[2.1.1]헵탄일렌, 아자바이사이클로[2.1.1]헥산일렌, 아자바이사이클로[3.1.0]헥산일렌, 2λ2-아자스피로[3.4]옥틸렌 또는 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤렌이고, R^2로 표시되는 상기 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

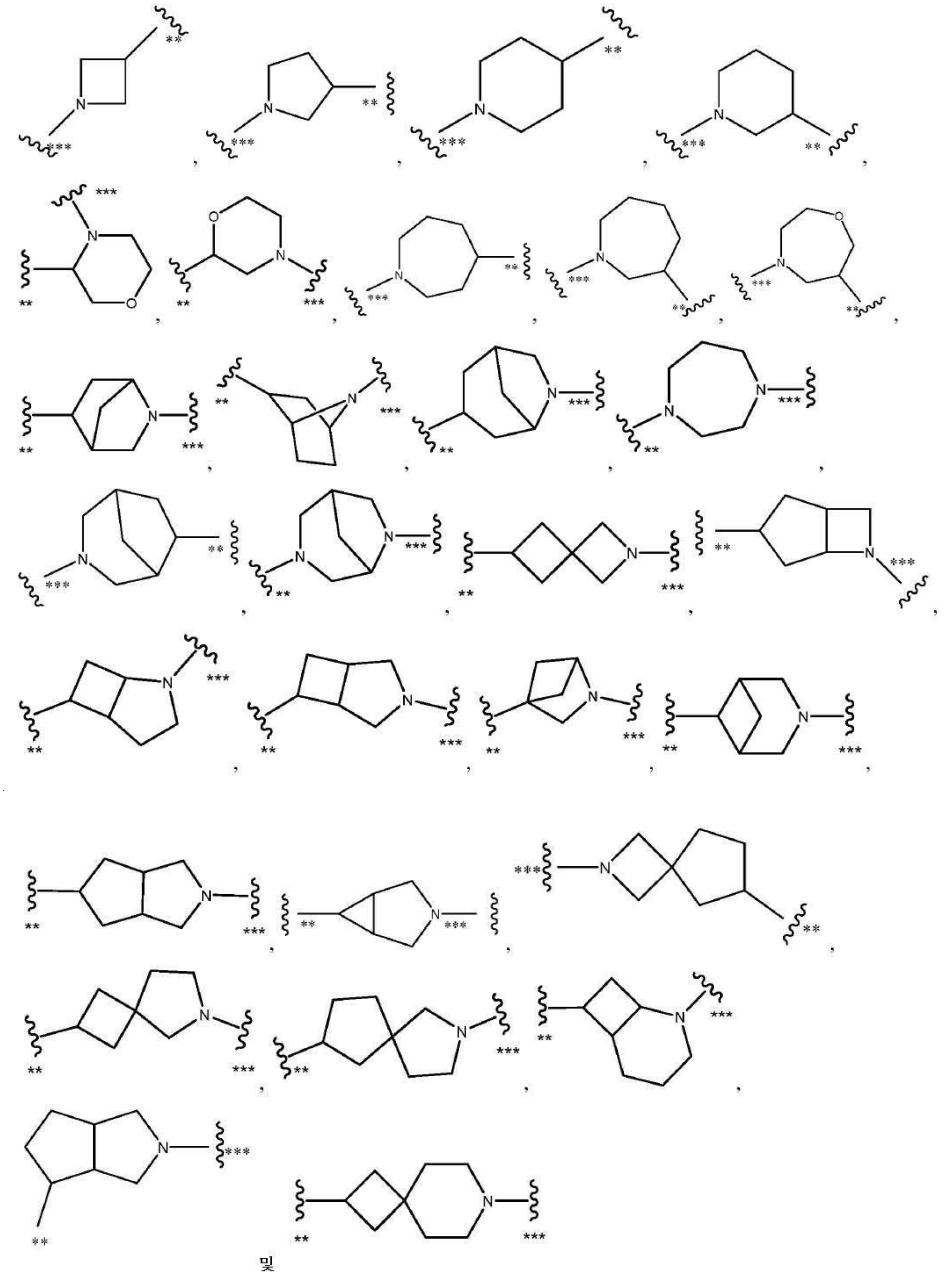
청구항 28

제1항 내지 제12항 및 제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^2로 표시되는 상기 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 아제티딘일렌, 피롤리딘일렌, 피페리딘일렌, 아자판일렌, 옥사자판일렌, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일렌, 아자트라이사이클로[4.1.1.03,7]옥틸렌, 아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일렌, 아자바이사이클로[3.1.0]헥산일렌, 2λ2-아자스피로[3.4]옥틸렌 또는 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤렌이고, R^2로 표시

되는 상기 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

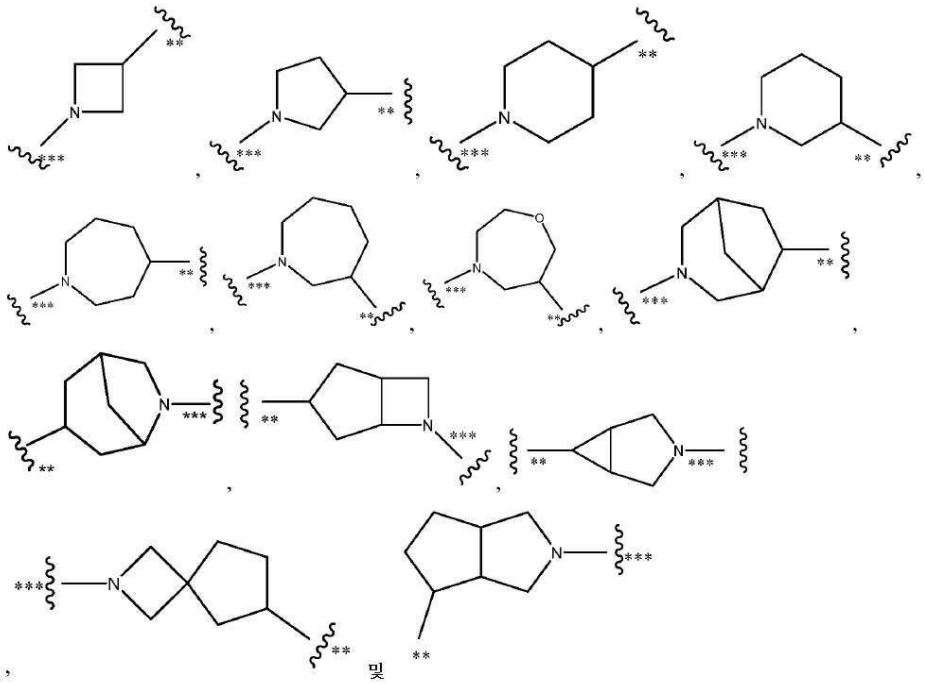
제27항에 있어서, R^2로 표시되는 상기 C-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클은 하기로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서, "**"는 X^3에 대한 부착점을 나타내고; "***"는 R^5에 대한 부착점을 나타내되, R^2로 표시되는 각각의 기는 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 내지 3개의 기로 추가로 치환된다.

청구항 30

제28항에 있어서, R^2로 표시되는 상기 C-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클은 하기로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서, "**"는 X^3에 대한 부착점을 나타내고; "***"는 R^5에 대한 부착점을 나타내되, R^2로 표시되는 각각의 기는 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된다.

청구항 31

제1항 내지 제12항 및 제23항 및 제30항 중 어느 한 항에 있어서, X^3에 결합된 R^2로 표시되는 상기 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클에서의 고리 탄소 원자의 입체화학 배위는 R인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

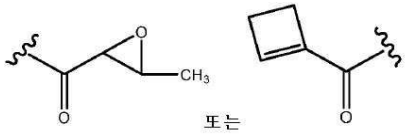
제1항 내지 제12항 및 제23항 및 제30항 중 어느 한 항에 있어서, X^3에 결합된 R^2로 표시되는 상기 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클에서의 고리 탄소 원자의 입체화학 배위는 S인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제1항 내지 제12항 및 제23항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 $R^{6'}$는 독립적으로 H, CH_3 또는 CH_2Cl이고, p는 2인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제1항 내지 제12항 및 제23항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 $SO_2CH=CH_2$, $SO_2CH=CHCH_3$, $SO_2CH=CHCH_2Cl$, $SO_2C\equiv CH$, $SO_2C\equiv CCH_3$, $SO_2C\equiv CCH_2Cl$, $COCH=CH_2$, $COCH=CHCH_3$, $COCH=CHCH_2Cl$, $CO\text{-}C\equiv CH$, $CO\text{-}C\equiv$



또는

CCH_3, $CO\text{-}C\equiv CCH_2Cl$, $COCF=CH_2$, $COCF=CHCH_3$, $COCF=CHCH_2Cl$, 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제1항 내지 제12항 및 제23항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 $SO_2CH=CH_2$, $SO_2CH=CHCH_3$, $SO_2CH=CHCH_2Cl$, $SO_2C\equiv CH$, $SO_2C\equiv CCH_3$, $SO_2C\equiv CCH_2Cl$, $COCH=CH_2$, $COCH=CHCH_3$, $COCH=CHCH_2Cl$, $CO-C\equiv CH$, $CO-C\equiv CCH_3$, $CO-C\equiv CCH_2Cl$, $COCF=CH_2$, $COCF=CHCH_3$ 또는 $COCF=CHCH_2Cl$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

제35항에 있어서, R^5는 $SO_2CH=CH_2$, $SO_2CH=CHCH_3$, $COCH=CH_2$, $COCF=CH_2$, $COCH=CHCH_2Cl$, $CO-C\equiv CH$ 또는 $CO-C\equiv CCH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 O, $O-CH_2*$, NH 또는 $NH-CH_2*$이고, R^2는 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고, R^2로 표시되는 상기 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클, 상기 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클 및 상기 5 내지 6원 헤테로아릴은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 내지 3개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 38

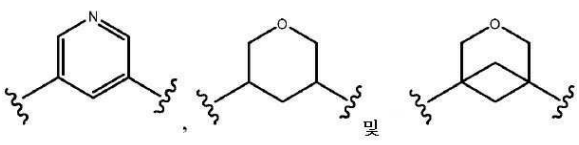
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 O, $O-CH_2*$, NH 또는 $NH-CH_2*$이고, R^2는 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고, R^2로 표시되는 상기 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클 및 상기 5 내지 6원 헤테로아릴은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 내지 3개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클은, 각각 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 옥사바이사이클로 [3.1.1]헵탄일렌 또는 테트라하이드로-2H-피란일렌이고; 상기 5 내지 6원 헤테로아릴은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 내지 3개의 기로 추가로 치환된 피리딘일렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 40

제38항에 있어서, R^2는 하기로부터 선택되고:



이들 각각은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 41

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 O, $O-CH_2*$, NH 또는 $NH-CH_2*$이고, R^2는 3 내지 12원 단환식 또

는 이환식 카보사이클릴이고, R^2로 표시되는 상기 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 42

제1항 내지 제12항 및 제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 O 또는 O-CH_2*인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 43

제1항 내지 제12항 및 제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 페닐렌, C_3-C_7 사이클로알킬렌 또는 C_6-C_9 이환식 포화 카보사이클이고, R^2로 표시되는 상기 페닐렌, C_3-C_7 사이클로알킬렌 및 C_6-C_9 이환식 포화 카보사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 44

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된 페닐렌 또는 C_4-C_7 사이클로알킬렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 45

제1항 내지 제12항 및 제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 O인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 46

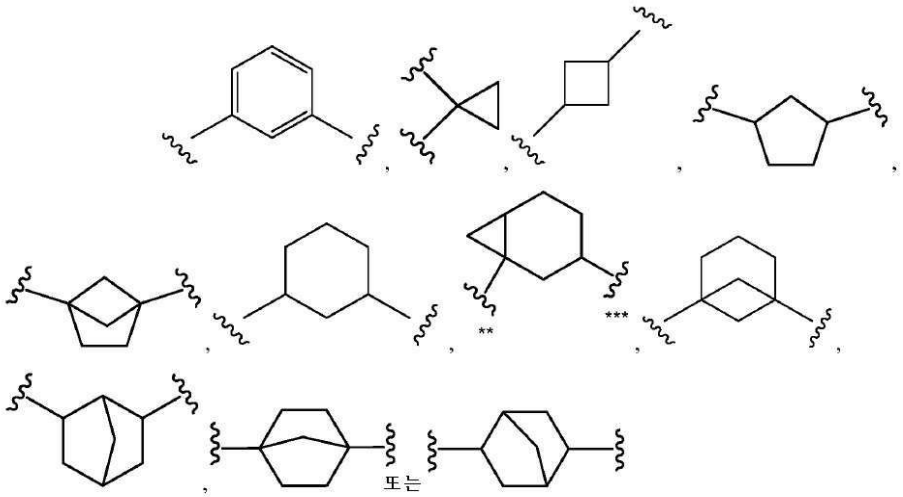
제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 페닐렌, 사이클로부틸렌, 사이클로헥실렌, 사이클로펜틸렌, 사이클로프로필렌, 바이사이클로[3.3.1]헵틸렌, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일렌, 바이사이클로[4.1.0]헵탄일렌 또는 바이사이클로[2.1.1]헥산일렌이고, 이들 각각은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 47

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된 페닐렌, 사이클로부틸렌, 사이클로헥실렌 또는 바이사이클로[3.3.1]헵틸렌인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 48

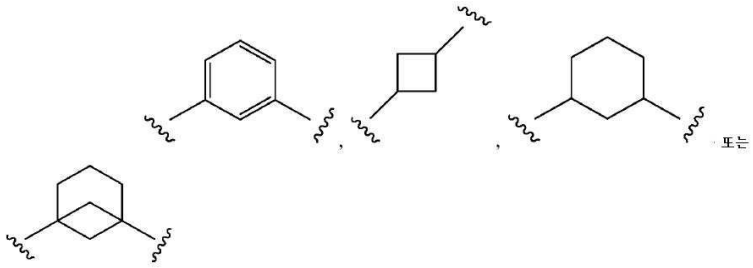
제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는



이되, "**"는 X^3에 대한 부착점을 나타내고; "***"는 R^4에 대한 부착점을 나타내고, R^2로 표시되는 기는 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 49

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는



이되, R^2로 표시되는 상기 기는 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 50

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 $R^{6'}$는 독립적으로 H, CN, CH_3, CH_2Cl, CF_3, 사이클로프로필 또는 $CH_2N(R^a)_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 51

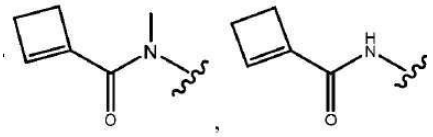
제50항에 있어서, R^a는 각각 독립적으로 $-CH_3$ 및 사이클로프로필로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 52

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 $R^{6'}$는 독립적으로 H, CH_3 또는 CH_2Cl인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 53

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $NHC(O)CH=CH_2$, $N(CH_3)C(O)CH=CH_2$, $NHC(O)CH=CHCH_3$, $N(CH_3)C(O)CH=CHCH_3$, $N(CH_3)C(O)CH=CHCN$, $NHC(O)C\equiv CH$, $N(CH_3)C(O)C\equiv CH$, $N(H)C(O)C\equiv CCH_3$, $N(CH_3)C(O)C\equiv CCH_3$, $N(CH_2CH_2F)C(O)CH=CH_2$, $N(CH_2CH_2F)C(O)CH=CHCH_3$, $N(CH_2CH_2F)C(O)C\equiv CH$, $N(CH_2CH_2F)C(O)C\equiv$

CCH_3, $CH_2N(CH_3)C(O)CH=CH_2$, $N(CH_2CHF_2)C(O)CH=CH_2$, $N(CH_3)C(O)CH=CHCH_2Cl$, $NHC(O)CH=CHCF_3$, $N(CH_3)C(O)CH=CHCF_3$, $NHC(O)C\equiv C$-사이클로프로필, $NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)$-사이클로부틸, $N(CH_2CHF_2)C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, N(사이클로프로필)$C(O)CH=CH_2$, $N(CH_3)C(O)CH_2Cl$, $N(CH_3)CH_2CN$,  , $CH_2NHC(O)CH=CH_2$ 또는 $CH(CH_3)NHC(O)CH=CH_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 54

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $NHCOCH=CH_2$, $N(CH_3)COCH=CH_2$, $NHCOCH=CHCH_3$, $N(CH_3)COCH=CHCH_3$, $N(H)COC\equiv CH$, $N(CH_3)COC\equiv CH$, $N(H)COC\equiv CCH_3$, $N(CH_3)COC\equiv CCH_3$, $N(CH_2CH_2F)COCH=CH_2$, $N(CH_2CH_2F)COCH=CHCH_3$, $N(CH_2CH_2F)COC\equiv CH$ 또는 $N(CH_2CH_2F)COC\equiv CCH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 55

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 $NHC(O)C\equiv CH$, $NHC(O)C\equiv CCH_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $N(CH_3)COCH=CH_2$, $N(CH_3)COC\equiv CCH_3$ 또는 $N(CH_2CH_2F)COCH=CH_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 56

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, X^3에 결합된 R^2로 표시되는 상기 C-부착된 3 내지 12원 카보사이클에서의 고리 탄소 원자의 입체화학 배위는 R인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 57

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, X^3에 결합된 R^2로 표시되는 상기 C-부착된 3 내지 12원 카보사이클에서의 고리 탄소 원자의 입체화학 배위는 S인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 58

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, X^3과 R^4는 트랜스로 배향된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 59

제1항 내지 제12항 및 제41항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, X^3과 R^4는 시스로 배향된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 60

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, X^3은 O- CH_2CH_2*이고, R^2는 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된 C_1-C_3 알킬기이거나 R^2는 존재하지 않고, X^3은 R^4에 직접 연결된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 61

제60항에 있어서, R^2는 **-CH_2-***, **-$CH_2CH(CH_3)$-***로부터 선택되되, "**"는 X^3에 대한 부착점을 나타내고, "***"는 R^4에 대한 부착점을 나타내는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, R^4는 $N(CH_3)C(O)CH=CH_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H 또는 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 또는 4 내지 7원 단환식 산소 함유 헤테로사이클인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, CF_3, 옥세탄일 또는 테트라하이드로퓨란일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 65

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, 옥세탄일 또는 테트라하이드로퓨란일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, R^0은 H, F, CN, CH_3, CF_3, 사이클로프로필 또는 페닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 67

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, R^0은 H, F, CN, CH_3 또는 CF_3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 H, CH_3, CH_2CH_3, CH_2CHF_2 및 사이클로프로필로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, R^8은 H 또는 CH_3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 70

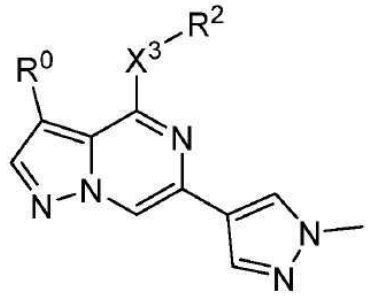
제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 F, Cl, CH_3 또는 사이클로프로필인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^{14}는 Cl인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 72

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (XV)로 표시되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(XV)

식 중,

R^0은 H, 할로 또는 사이클로프로필이고;

X^3은 O 또는 O-CH_2*이며;

R^2는 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 포화 카보사이클릴이고, R^2로 표시되는 상기 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 포화 카보사이클릴은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R^{10}으로 추가로 치환되거나,

R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 7-9원 이환식 질소 함유 헤테로사이클이고, 상기 C-부착된 7-9원 이환식 질소 함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R^{10}으로 추가로 치환되며;

R^4는 N(R^7)C(O)C≡CCH_3, N(R^7)C(O)CH=CH_2이고,

R^5는 C(O)CH=CH_2이며,

R^7은 H, C_1-C_2알킬 또는 C_1-C_2할로알킬이고;

R^{10}은 C_1-C_3알킬이다.

청구항 73

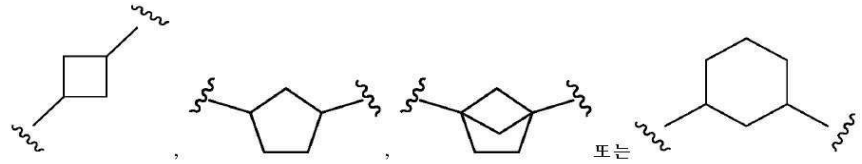
제72항에 있어서, X^3은 O인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 74

제72항 또는 제73항에 있어서, R^2는 사이클로부틸렌, 사이클로헥실렌, 사이클로펜틸렌 또는 바이사이클로[2.1.1]헥산일렌이되, 이들 각각은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R^{10}으로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 75

제72항 또는 제73항에 있어서, R^2는



이되, R^2로 표시되는 기는 선택적

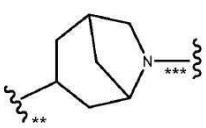
으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

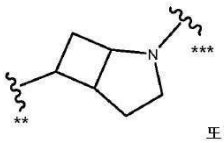
청구항 76

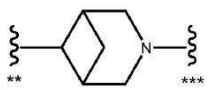
제72항 또는 제73항에 있어서, R^2는 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일렌, 아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일렌 또는 아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일렌이되, 이들 각각은 R^5로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R^{10}으로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 77

제76항에 있어서, R^2는



,


또는


이되, "**"는 X^3에 대한 부착점을 나타내고; "***"는 R^5에 대한 부착점을 나타내고, R^2로 표시되는 각각의 기는 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 78

제72항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, R^7은 H, CH_3 또는 CH_2CHF_2인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 79

제72항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}은 CH_3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 81

대상체에서 브루톤 타이로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase)의 저해에 반응성인 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 제80항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 장애는 자가면역 장애인, 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 자가면역 장애는 류마티스 관절염인, 방법.

청구항 84

제82항에 있어서, 상기 자가면역 장애는 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus)인, 방법.

청구항 85

제81항에 있어서, 상기 장애는 아토피 피부염(atopic dermatitis)인, 방법.

청구항 86

제81항에 있어서, 상기 장애는 백혈병 또는 림프종인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제63/113,515호(출원일: 2020년 11월 13일)의 35 U.S.C. § 119(e) 하의 출원일 이익을 주장하며, 상기 기초출원의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 브루톤 타이로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase: Btk)를 저해하는 특정 작용제 및 이러한 작용제의 제조 방법 및 사용 방법이 제공된다.

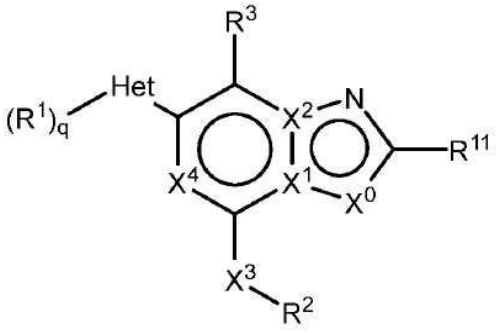
배 경 기 술

[0005] 단백질 키나제는 종양학, 신경학 및 면역학에서 수많은 인간 질환의 발달 및 치료에서 중대한 역할을 하는 500개 초과의 단백질로 이루어진 큰 다유전자 계열이다. Tec 키나제는 5개의 구성원(Tec(간세포 암종에서 발현된 타이로신 키나제), Btk(브루톤 타이로신 키나제), Itk(인터류킨-2(IL-2)-유도성 T-세포 키나제; Emt 또는 Tsk로도 알려져 있음), Rlk(휴식 림프구 키나제; Txk로도 알려져 있음) 및 Bmx(염색체 X 상의 뼈-골수 타이로신 키나제 유전자; Etk로도 알려져 있음))으로 이루어진 비-수용체 타이로신 키나제이고, Bmx 및 Tec의 발현이 내피 및 간 세포에서 검출되었지만, 조혈 세포에서 주로 발현된다. Tec 키나제(Itk, Rlk 및 Tec)는 T 세포에서 발현되고 모두는 T-세포 수용체(TCR)의 하류에서 활성화된다. Btk는 B 세포 활성화, 증식, 및 분화 조절에 관여되는 B 세포 수용체(BCR) 신호전달의 하류 매개체이다. 더 구체적으로, Btk는 포스파티딜이노시톨(3,4,5)-트리스포스페이트(PIP3)를 결합하는 PH 도메인을 함유한다. PIP3 결합은 Btk를 포스포릴레이트 포스포리파제 C(PLCy)에 유도시키고, 이는 차례로 PIP2를 가수분해시켜 2개의 2차 메신저, 이노시톨 트라이포스페이트(IP3) 및 다이아실 글리세롤(DAG)을 생산하고, 이들은 단백질 키나제 PKC를 활성화시키고, 그 다음 추가의 B-세포 신호전달을 유도한다. Btk 효소적 활성을 무력하게 하는 돌연변이는 XLA 증후군(X-관련 무감마글로불린혈증), 1차 면역결핍을 초래한다. Tec 키나제가 B-세포 및 T-세포 신호전달 둘 모두에서 하는 중대한 역할을 고려할 때, Tec 키나제는 자가면역 장애에 대한 관심 표적이다.

[0006] 결과적으로, Btk의 효과적인 저해제에 대한 요구가 당업계에서 크게 요구된다.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 일 실시형태는 하기 화학식 (I')로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



(I')

[0008]

[0009] 식 중, Het는 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 또는 N-(C_1-C_3 알킬)피리돈일이고;

[0010] X^0은 N이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고, X^4는 N이거나; X^0은 CR^0이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고 X^4는 N이거나; X^0은 CR^0이고, X^1은 N이며, X^2는 C이고, X^4는 N이거나; X^0은 CR^0이고, X^1은 N이며, X^2는 C이고, X^4는 CH이거나; 또는 X^0은 CR^0이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고, X^4는 CH이며;

[0011] R^0은 H, 할로, 메틸, 할로메틸, 사이클로프로필, CN 또는 페닐이고;

[0012] R^1은 H 또는 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3-알콕시, C_1-C_3 할로알킬 또는 4 내지 7원 단환식 산소 함유 헤테로사이클이며;

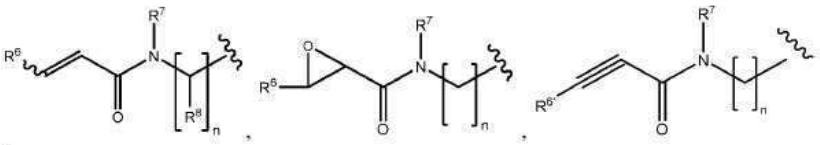
[0013] R^3은 H 또는 할로이고;

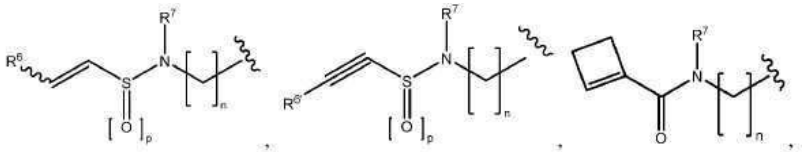
[0014] X^3은 존재하지 않거나, CH_2, CH_2CH_2, O, O-CH_2*, O-CH_2CH_2*, NH, N(CH_3)-*, $CH_2N(CH_3)$-* 또는 NH-CH_2*이되, "*"는 R^2에 대한 부착점을 나타내며;

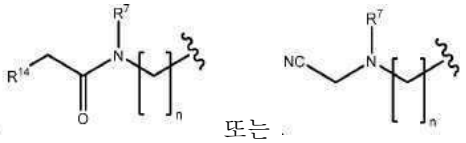
[0015] X^3이 존재하지 않거나, CH_2 또는 CH_2CH_2인 경우, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어 또는 X^3에 결합된("N-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클이고; X^3이 CH_2, CH_2CH_2, O, O-CH_2*, NH, N(CH_3)-*, $CH_2N(CH_3)$-* 또는 NH-CH_2*인 경우, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클, 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클, 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고; X^3이 O-CH_2-CH_2*인 경우, R^2는 존재하지 않거나, 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클 또는 C_1-C_3 알킬기이되, R^2가 존재하지 않는 경우, X^3은 R^4에 직접 연결되고;

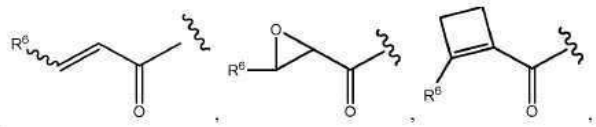
[0016] R^2로 표시되는 N-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클, 4 내지 7원 산소 함유 헤테로사이클, 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클, 5 내지 6원 헤테로아릴 및 C_1-C_3 알킬기는 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 내지 3개의 기로 추가로 치환되되, N-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클이 2개의 고리 질소 원자를 함유하는 경우, R^2로 표시되는 N-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 선택적으로 N-치환되고, 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 또는 2개의 기로 추가로 치환되며;

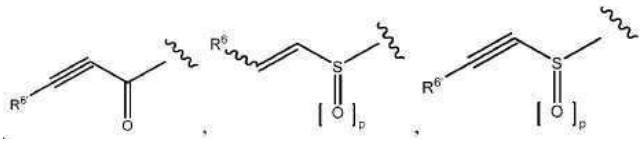
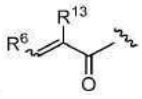
[0017] C-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고, 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 내지 3개의 기로 추가로 치환되고;

[0018] R^4는  ,

[0019]  ,

[0020]  또는 이며;

[0021] R^5는 

[0022]  또는  이고;

[0023] 각각의 R^6은 독립적으로 H, CN, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, $N(R^a)_2$ 또는 $CH_2N(R^a)_2$이되, 각각의 R^a는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

[0024] 각각의 $R^{6'}$는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0025] 각각의 R^7은 독립적으로 H, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 플루오로알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

[0026] R^8은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0027] 각각의 R^{10}은 할로, C_1-C_3 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

[0028] R^{11}은 H 또는 $N(R^{12})_2$이고;

[0029] 각각의 R^{12}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이며;

[0030] R^{13}은 CN 또는 F이고;

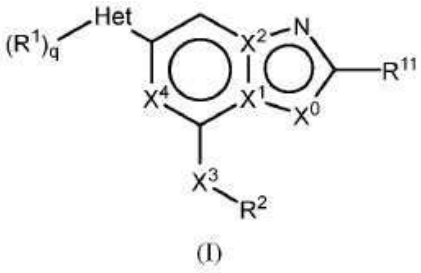
[0031] R^{14}는 할로이며;

[0032] 각각의 n은 독립적으로 0 또는 1이고;

[0033] 각각의 p는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

[0034] q는 1 또는 2이다.

[0035] 본 발명의 또 다른 실시형태는 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고:



(I)

[0036]

[0037] 식 중, Het는 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴 또는 *N*-(C_1-C_3 알킬) 피리돈일이고;

[0038] X^0은 N이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고, X^4는 N이거나; X^0 은 CR^0이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고 X^4는 N이거나; X^0은 CR^0이고, X^1은 N이며, X^2는 C이고, X^4는 N이거나; X^0은 CR^0이고, X^1은 N이며, X^2는 C이고, X^4는 CH이거나; 또는 X^0은 CR^0이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고, X^4는 CH이며;

[0039] 식 중, R^0은 H, 할로, 메틸, 할로메틸, 사이클로프로필 또는 CN이고;

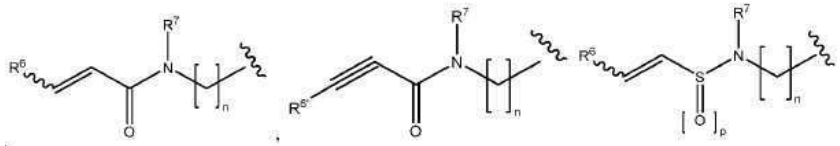
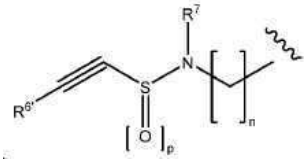
[0040] R^1은 H 또는 C_1-C_3 알킬, C_1C_3-알콕시, C_1-C_3 할로알킬 또는 4 내지 7원 단환식 산소 함유 헤테로사이클이며;

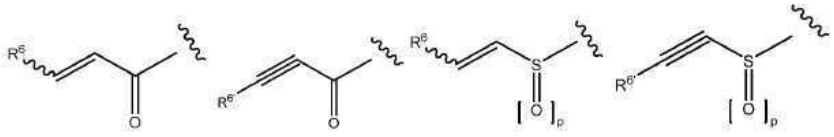
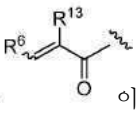
[0041] X^3은 존재하지 않거나, CH_2, CH_2CH_2, O, O-CH_2*, NH 또는 NH-CH_2*이되, "*"는 R^2에 대한 부착점을 나타내며;

[0042] X^3이 존재하지 않거나, CH_2 또는 CH_2CH_2인 경우, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어 또는 X^3에 결합된 ("N-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클이고; X^3이 CH_2, CH_2CH_2, O, O-CH_2* 또는 NH-CH_2*인 경우, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클, 4 내지 7원 단환식 산소 함유 헤테로사이클 또는 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴이고;

[0043] R^2로 표시되는 N-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클, 4 내지 7원 산소 함유 헤테로사이클 및 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환되며;

[0044] C-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고, 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 또는 2개의 기로 추가로 치환되고;

[0045] R^4는  또는  이며;

[0046] R^5는  또는  이고;

[0047] 각각의 R^6은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, $N(R^a)_2$ 또는 $CH_2N(R^a)_2$이되, 각각의 R^a는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

[0048] 각각의 $R^{6'}$는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 할로알킬이고;

[0049] 각각의 R^7은 독립적으로 H, C_1-C_2 알킬 또는 C_1-C_2 플루오로알킬이며;

[0050] 각각의 R^{10}은 F 또는 메틸이고;

[0051] R^{11}은 H 또는 $N(R^{12})_2$이다. 대안적으로, R^{11}은 H 또는 NH_2이고;

[0052] 각각의 R^{12}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이고; 대안적으로, R^{12}는 H 또는 NH_2이며;

[0053] R^{13}은 CN 또는 F이고;

[0054] 각각의 n은 독립적으로 0 또는 1이고;

[0055] 각각의 p는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

[0056] q는 1 또는 2이다.

[0057] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0058] 본 발명의 또 다른 실시형태는 대상체에서 Btk의 저해에 반응성인 장애를 치료하는 방법이며, 이 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0059] 본 발명은 또한 Btk의 저해에 반응성인 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 포함한다. 또한 Btk의 저해에 반응성인 장애의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0060] 다른 특징 또는 이점은 몇 개의 실시형태의 하기의 상세한 설명으로부터, 그리고 또한 첨부된 청구범위로부터 명백할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

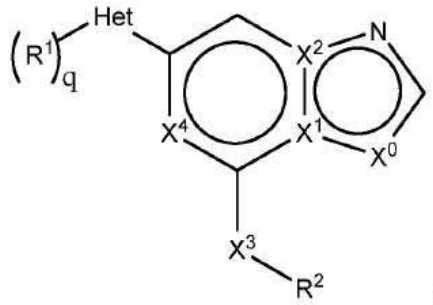
[0061] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 Btk 조절제로서 활성을 가질 수 있다. 특히, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, Btk 저해제일 수 있다.

[0062] 제1 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I')로 표시되는 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이되, 변수는 상기에 기재된 바와 같다.

[0063] 제2 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)로 표시되는 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이되, 변수는 상기에 기재된 바와 같다.

[0064] 제3 실시형태에서, 화학식 (I') 또는 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경우, R^{11}은 H 또는 NH_2이고, 나머지 변수는 제1 또는 제2 실시형태에 기재된 바와 같다.

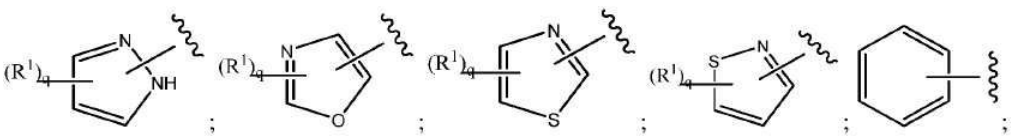
[0065] 제4 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

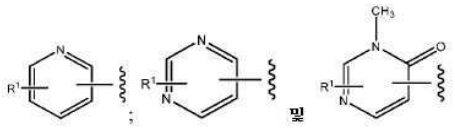


(II)

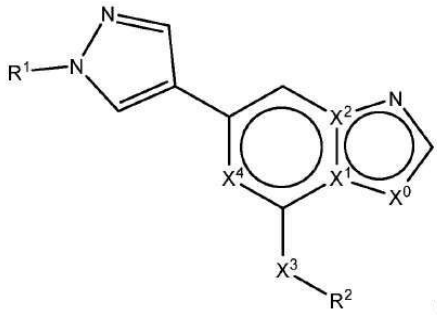
[0066] . 화학식 (II)에서 변수는 제1 또는 제2 실시형태에 기재된 화학식 (I') 또는 (I)에 대해서 기재된 바와 같다.

[0067] 제5 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I) 또는 (II), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표시되고, 화학식 (I'), (I) 및 (II)에서 $(R^1)_q$-Het-는 하기로부터 선택된다:

[0068] 

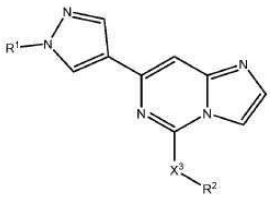
[0069]  및 . 화학식 (I), (I') 및 (II)에서 나머지 변수는 제1 내지 제4 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

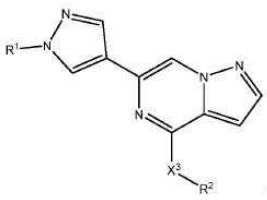
[0070] 제6 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (III)로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

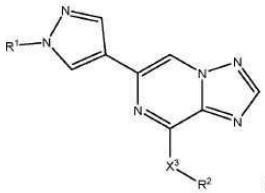
[0071]  (III). 화학식 (III)에서 변수는 제1 또는 제2 실시형태에 기재된 화학식 (I') 또는 (I)에 대해서 기재된 바와 같다.

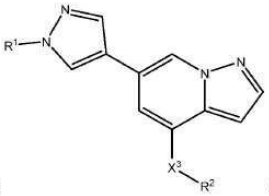
[0072] 제7 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II) 또는 (III)로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 식 중, X^0은 N이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고, X^4는 N이거나; X^0은 CH이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고 X^4는 N이거나; X^0은 CH이고, X^1은 N이며, X^2는 C이고, X^4는 N이거나; X^0은 CR^0이고, X^1은 N이며, X^2는 C이고, X^4는 CH이거나; 또는 X^0은 CH이고, X^1은 C이며, X^2는 N이고, X^4는 CH이며; X^3은 존재하지 않거나, O, O-CH_2*, NH 또는 NH-CH_2*이되, "*"는 R^2에 대한 부착점을 나타내고; X^3이 존재하지 않는 경우, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어 또는 X^3에 결합된("N-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클이고; X^3이 O, O-CH_2* 또는 NH-CH_2*인 경우, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클, 4 내지 7원 단환식 산소 함유 헤테로사이클 또는 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴이고; R^2로 표시되는 N-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클, 4 내지 7원 단환식 산소 함유 및 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환되며; C-부착된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고, 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 또는 2개의 기로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제6 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 화학식 (I'), (I), (II) 및 (III)에 대해서 기재된 바와 같다.

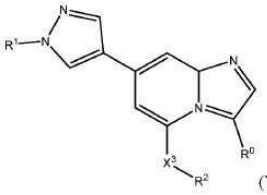
[0073] 제8 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)로 표시되거나 또는 상기 중 임의의 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:


(IV);


(V);


(VI);


(VII); 또는


(VIII)

[0074]

[0075] 변수는 제1 내지 제7 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0076] 제9 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 및 (VIII) 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표시되며, X^3은 결합이고, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어에 결합된 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소-함유 헤테로사이클이고, R^2로 표시되는 단환식 또는 4 내지 12원 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 기로 추가로 치환된다. 대안적으로, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어에 결합된 4 내지 7원 단환식 질소-함유 헤테로사이클이고, R^2로 표시되는 4 내지 7원 단환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 기로 추가로 치환된다. 나머지 변수는 제1 내지 제8 실시형태 중 어느 하나에서 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에 대해서 기재된 바와 같다.

[0077] 제10 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 및 (VIII) 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표시되며, X^3은 결합이고, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어에 결합된 7 내지 10원 이환식 질소-함유 헤테로사이클이고, R^2로 표시되는 7 내지 10원 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제9 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

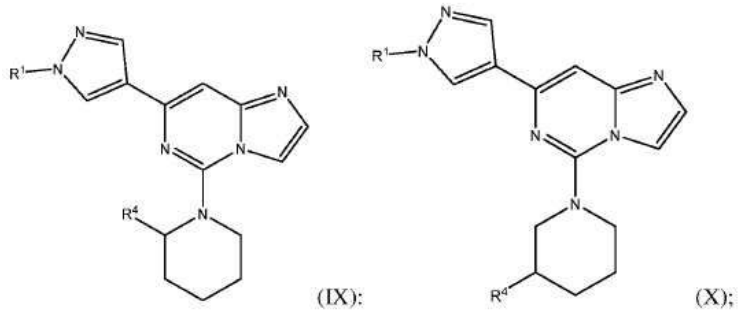
[0078] 제11 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 및 (VIII) 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표시되며, R^2로 표시되는 7 내지 10원 이환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 기로 추가로 치환된 아자스피로[2.4]헵탄일렌이고; 나머지 변수는 제1 내지 제10 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0079] 제12 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 및 (VIII) 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표시되며, X^3은 결합이고, R^2는 고리 질소 원자를 통해서 이환식 코어에 결합된 4 내지 7원 단환식 질소-함유 헤테로사이클이고, R^2로 표시되는 4 내지 7원 단환식 질소-함유 헤테로사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 기로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제9 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

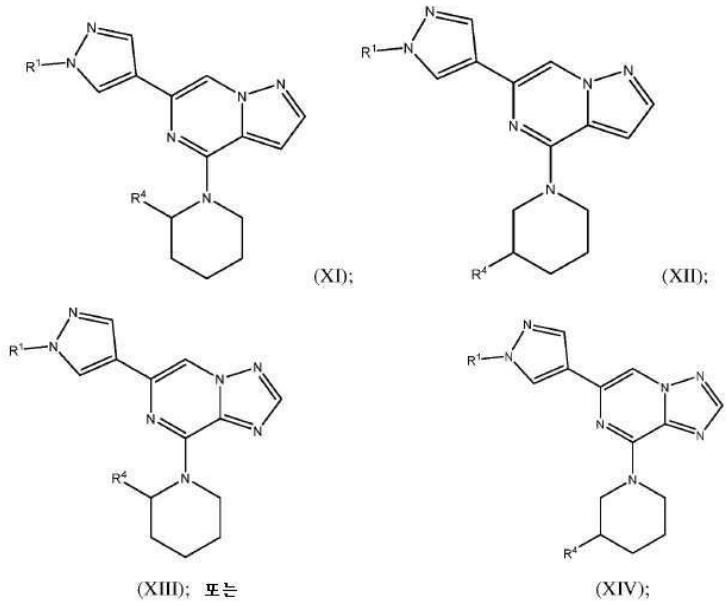
[0080] 제13 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 및 (VIII) 중 어느 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표시되며, R^2로 표시되는 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 질

소-함유 헤테로사이클은 아제티딘일렌, 피롤리딘일렌, 피페리딘일렌, 아자판일렌 또는 옥사자판일렌이고, 각각은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 기로 추가로 치환되고, 나머지 변수는 제1 내지 제9 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0081] 제14 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV):

[0082] 

(IX); (X);

[0083] 

(XI); (XII);

(XIII); 또는 (XIV);

[0084] 또는 상기 중 어느 것의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 표시되며, 변수는 제13 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0085] 제15 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되며, R^6 및 $R^{6'}$는 독립적으로 H, CH_3 또는 CH_2Cl이고, p는 2이며, 나머지 변수는 제1 내지 제14 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0086] 제16 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되고, R^4는 $CH_2NHC(O)C{\equiv}CH$, $CH_2NHC(O)CH{=}CH_2$, $N(CH_3)C(O)C{\equiv}CH$, $NHC(O)CH{=}CH_2$, $NHC(O)C{\equiv}CH$ 또는 $NHC(O)CH{=}CHCH_2Cl$이고; 나머지 변수는 제1 내지 제15 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0087] 제17 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되고, R^4는 $CH_2NHC(O)C{\equiv}CH$, $CH_2NHC(O)CH{=}CH_2$, $N(CH_3)C(O)C{\equiv}CH$ 또는 $CH_2NR^7C(O)CH{=}CHCH_2Cl$이고; 나머지 변수는 제1 내지 제15 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0088] 제18 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)

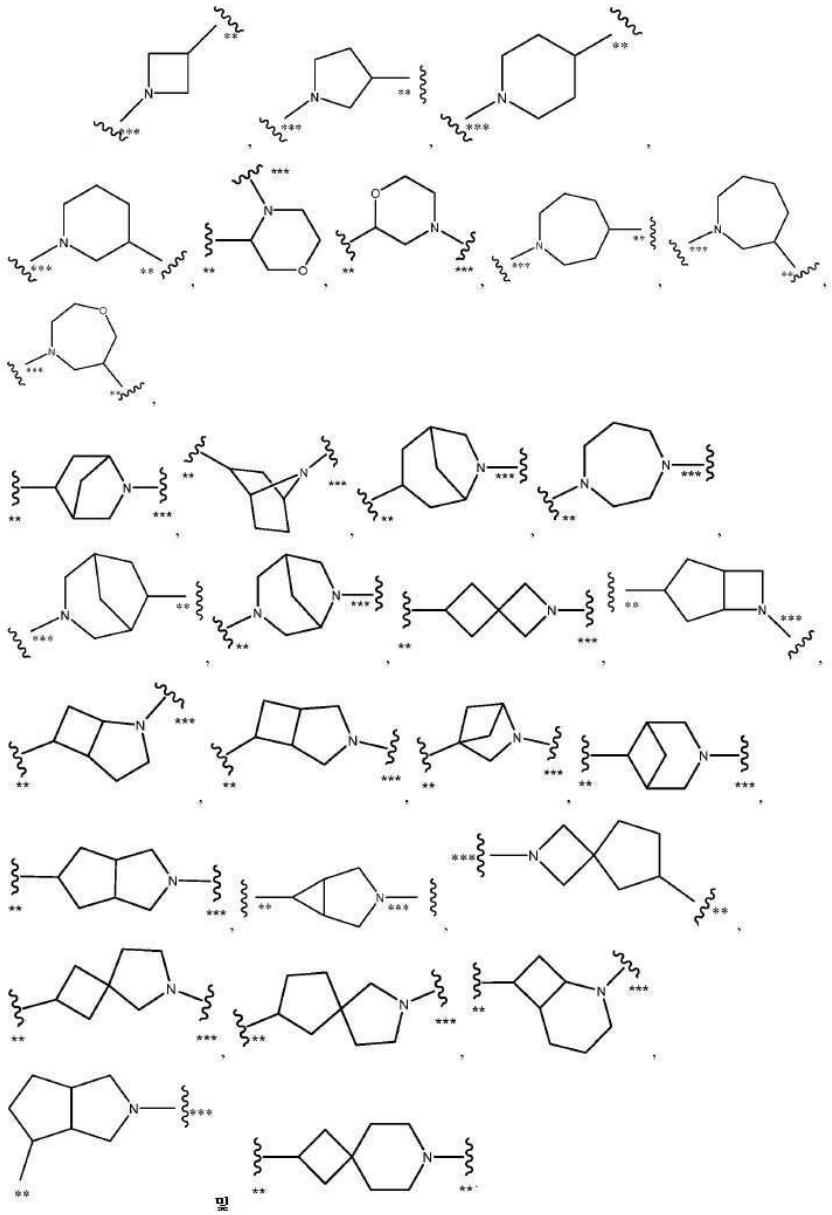
중 어느 하나로 표시되고, X^3은 O, O-CH_2*, O-CH_2CH_2*, NH, NH-CH_2*, N(CH_3) 또는 $CH_2N(CH_3)$-*이고, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 단환식 또는 이환식 질소 함유 헤테로사이클이고, C-부착된 4 내지 12원 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고, 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1 내지 3개의 기로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0089] 제19 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, X^3은 O, O-CH_2*, NH 또는 NH-CH_2*이고, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클이고, C-부착된 4 내지 12원 질소-함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 기로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0090] 제20 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, X^3은 O 또는 O-CH_2*이고, 나머지 변수는 제1 내지 제8, 제18 및 제19 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0091] 제21 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2로 표시되는 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 1개의 고리 산소 또는 1개의 고리 황 원자를 선택적으로 함유하는 4 내지 7원 단환식 헤테로사이클, 6 내지 10원 융합된 이환식, 8 내지 12원 스피로사이클 또는 7 내지 10 브리지된 이환식이고, R^2로 표시되는 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 기로 추가로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제18 내지 제20 실시형태에 기재된 바와 같다.

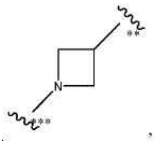
[0092] 제22 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2로 표시되는 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 아자스피로[3.3]헵탄일렌, 아자스피로[3.5]노난일렌, 아자스피로[4.4]노난일렌, 아자스피로[3.4]옥탄일렌, 아제티딘일렌, 피롤리딘일렌, 피페리딘일렌, 아자판일렌, 다이아제판일렌, 몰폴린일렌, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴렌, 옥사자판일렌, 아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일렌, 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일렌, 아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일렌, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일렌, 아자바이사이클로[4.2.0]옥탄일렌, 아자트라이사이클로[4.1.1.03,7]옥틸렌, 아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일렌, 아자바이사이클로[2.1.1]헵탄일렌, 아자바이사이클로[2.1.1]헥산일렌, 아자바이사이클로[3.1.0]헥산일렌, 2λ^2-아자스피로[3.4]옥틸렌 또는 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤렌이고, R^2로 표시되는 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고, 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되며; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제18 내지 제21 중 어느 하나에 기재된 바와 같다. R^2로 표시되는 예시적인 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은

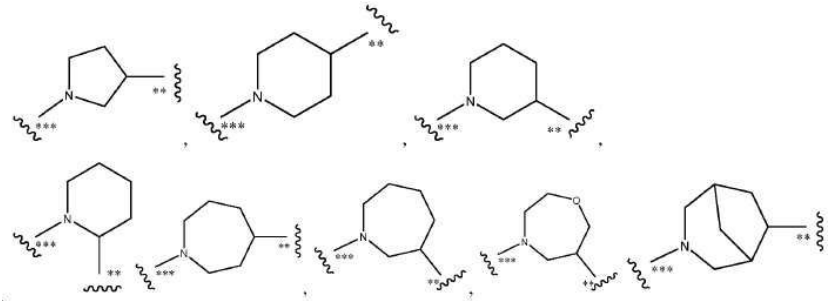
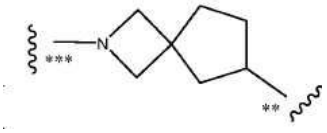


[0093]

[0094] 를 포함하며, 상기 식에서, "**"는 X^3에 대한 부착점을 나타내고; "***"는 R^5에 대한 부착점을 나타내되, R^2로 표시되는 각각의 기는 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 내지 3개의 기로 추가로 치환된다.

[0095] 제23 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2로 표시되는 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 아제티딘일렌, 피롤리딘일렌, 피페리딘일렌, 아자판일렌, 옥사자판일렌, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일렌, 아자트라이사이클로[4.1.1.$0^{3,7}$]옥틸렌, 아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일렌, 아자바이사이클로[3.1.0]헥산일렌, 2λ^2-아자스피로[3.4]옥틸렌 또는 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤렌이고, R^2로 표시되는 C-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 N-치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환되고, 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제18 내지 제21 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다. R^2로 표시되는 예시적인 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은

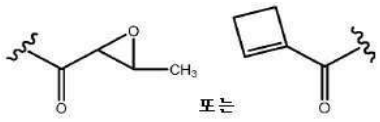
[0096] 

[0097]  또는 

를 포함한다. R^2로 표시되는 질소 함유 헤테로사이클은 선택적으로 R^{10}으로 추가로 치환되고; "**"는 X^3에 대한 부착점을 나타내고; "***"는 R^5에 대한 부착점을 나타내되, R^2로 표시되는 각각의 기는 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된다.

[0098] 제24 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, X^3에 결합된 R^2로 표시되는 *C*-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클에서의 고리 탄소 원자의 입체화학 배위는 *R*이다. 대안적으로, X^3에 결합된 R^2로 표시되는 *C*-부착된 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클에서의 고리 탄소 원자의 입체화학 배위는 *S*이다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에서 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제18 내지 제23 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0099] 제25 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^6 및 $R^{6'}$는 독립적으로 H, CH_3 또는 CH_2Cl이고, p는 2이고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제18 내지 제24 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0100] 제26 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^5는 $SO_2CH=CH_2$, $SO_2CH=CHCH_3$, $SO_2CH=CHCH_2Cl$, $SO_2C\equiv CH$, $SO_2C\equiv CCH_3$, $SO_2C\equiv CCH_2Cl$, $COCH=CH_2$, $COCH=CHCH_3$, $COCH=CHCH_2Cl$, $CO-C\equiv CH$, $CO-C\equiv CCH_3$, $CO-C\equiv CCH_2Cl$, $COCF=CH_2$, $COCF=CHCH_3$, $COCF=CHCH_2Cl$, 

이고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제18 내지 제25 실시형태에 기재된 바와 같다.

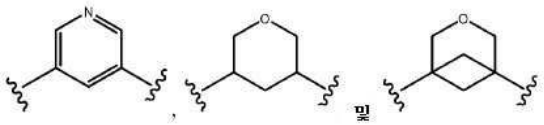
[0101] 제27 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^5는 $SO_2CH=CH_2$, $SO_2CH=CHCH_3$, $SO_2CH=CHCH_2Cl$, $SO_2C\equiv CH$, $SO_2C\equiv CCH_3$, $SO_2C\equiv CCH_2Cl$, $COCH=CH_2$, $COCH=CHCH_3$, $COCH=CHCH_2Cl$, $CO-C\equiv CH$, $CO-C\equiv CCH_3$ 또는 $CO-C\equiv CCH_2Cl$이다. 대안적으로, R^5는 $SO_2CH=CH_2$, $SO_2CH=CHCH_3$, $COCH=CH_2$, $COCH=CHCH_2Cl$, $CO-C\equiv CH$ 또는 $CO-C\equiv CCH_3$이다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에서 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제18 내지 제25 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0102] 제28 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, X^3은 O, $O-CH_2*$, NH 또는 $NH-CH_2*$이고, R^2는 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴, 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고, R^2로 표시되는 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클, 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클 및 5

내지 6원 헤테로아릴은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 내지 3개의 기로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0103] 제29 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, X^3은 O, O-CH_2*, NH 또는 NH-CH_2*이고, R^2는 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클 또는 5 내지 6원 헤테로아릴이고, R^2로 표시되는 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클 및 5 내지 6원 헤테로아릴은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 내지 3개의 기로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0104] 제30 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2로 표시되는 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 산소 함유 헤테로사이클은, 각각 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된, 옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄일렌 또는 테트라하이드로-2H-피란일렌이고; 5 내지 6원 헤테로아릴은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 내지 3개의 기로 추가로 치환된 피리딘일렌이고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제29 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0105] 제31 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2는 하기로부터 선택되고:  , 이들 각각은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제29 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0106] 제32 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, X^3은 O, O-CH_2*, NH 또는 NH-CH_2*이고, R^2는 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클릴이고, R^2로 표시되는 3 내지 12원 단환식 또는 이환식 카보사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환되고, 나머지 변수는 제1 내지 제8 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다. 대안적으로, X^3은 O 또는 O-CH_2*이다. 또 다른 대안에서, X^3은 O이다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에서 나머지 변수는 제1 내지 제8 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

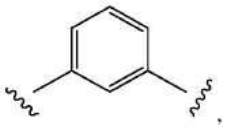
[0107] 제33 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2는 페닐렌, C_3-C_7 사이클로알킬렌 또는 C_6-C_9 이환식 포화 카보사이클이고, R^2로 표시되는 페닐렌, C_3-C_7 사이클로알킬렌 및 C_6-C_9 이환식 포화 카보사이클은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제28 내지 제32 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

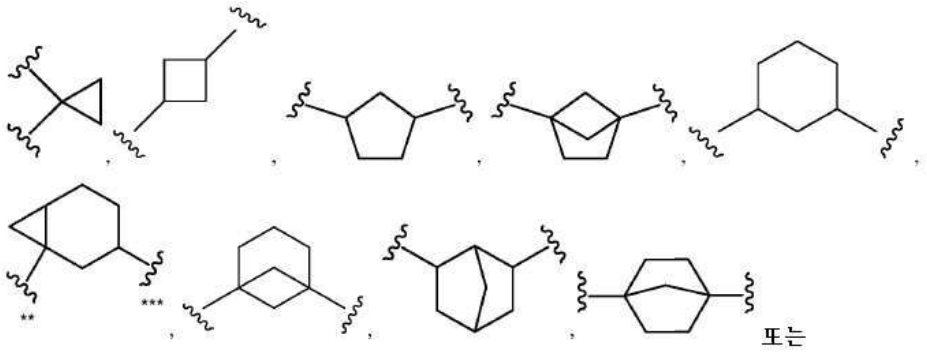
[0108] 제34 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2는 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된 페닐렌 또는 C_4-C_7 사이클로알킬렌이고; 나머지 변수는 제1 내지 제8, 제32 및 제33 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0109] 제35 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, X^3은 O이고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제28 내지 제34 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

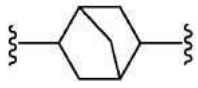
[0110] 제36 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2는 페닐렌, 사이클로부틸렌, 사이클로헥실렌, 사이클로펜틸렌, 사이클로프로필렌, 바이사이클로[3.3.1]헵틸렌, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일렌, 바이사이클로[4.1.0]헵탄일렌 또는 바이사이클로[2.1.1]헥산일렌이고, 이들 각각은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제32 내지 제35 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0111] 제37 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2는 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환 된페닐렌, 사이클로부틸렌, 사이클로헥실렌 또는 바이사이클 [3.3.1]헵틸렌이고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제32 내지 제35 실시형태에 기재된 바와 같다.

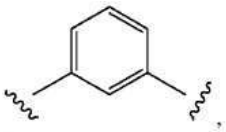
[0112] 제38 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2는  ,

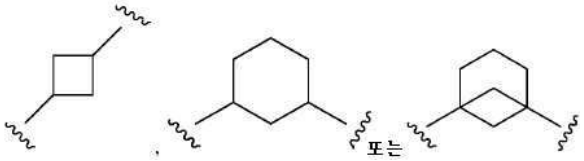


[0113]

[0114]  이고, "**"는 X^3에 대한 부착점을 나타내고; "***"는 R^4에 대한 부착점을 나타내고, R^2로 표시되는 기는 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에서 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제32 내지 제35 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0115] 제39 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2는

[0116]  ,

[0117] 

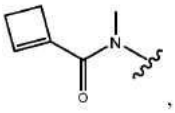
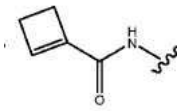
이고, R^2로 표시되는 기는 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 선택적으로 치환되고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 또는 제32 내지 제35 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0118] 제40 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)

중 어느 하나로 표시되고, R^6 및 $R^{6'}$는 독립적으로 H, CN, CH_3, CH_2Cl, CF_3, 사이클로프로필 또는 $CH_2N(R^a)$이고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제32 내지 제39 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0119] 제41 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^a는 각각 독립적으로 $-CH_3$ 및 사이클로프로필로부터 선택되고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제32 내지 제40 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0120] 제42 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^6 및 $R^{6'}$는 각각 독립적으로 H, CH_3 또는 CH_2Cl이고; 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제32 내지 제39 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0121] 제43 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^4는 $NHC(O)CH=CH_2$, $N(CH_3)C(O)CH=CH_2$, $NHC(O)CH=CHCH_3$, $N(CH_3)C(O)CH=CHCH_3$, $N(CH_3)C(O)CH=CHCN$, $NHC(O)C\equiv CH$, $N(CH_3)C(O)C\equiv CH$, $N(H)C(O)C\equiv CCH_3$, $N(CH_3)C(O)C\equiv CCH_3$, $N(CH_2CH_2F)C(O)CH=CH_2$, $N(CH_2CH_2F)C(O)CH=CHCH_3$, $N(CH_2CH_2F)C(O)C\equiv CH$, $N(CH_2CH_2F)C(O)C\equiv CCH_3$, $CH_2N(CH_3)C(O)CH=CH_2$, $N(CH_2CHF_2)C(O)CH=CH_2$, $N(CH_3)C(O)CH=CHCH_2Cl$, $NHC(O)CH=CHCF_3$, $N(CH_3)C(O)CH=CHCF_3$, $NHC(O)C\equiv C$-사이클로프로필, $NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)$-사이클로부틸, $N(CH_2CHF_2)C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, N(사이클로프로필)$C(O)CH=CH_2$, $N(CH_3)C(O)CH_2Cl$, $N(CH_3)CH_2CN$,  ,  , $CH_2NHC(O)CH=CH_2$ 또는 $CH(CH_3)NHC(O)CH=CH_2$이다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에서 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제32 내지 제41 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0122] 제44 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^4는 $NHCOCH=CH_2$, $N(CH_3)COCH=CH_2$, $NHCOCH=CHCH_3$, $N(CH_3)COCH=CHCH_3$, $N(H)COC\equiv CH$, $N(CH_3)COC\equiv CH$, $N(H)COC\equiv CCH_3$, $N(CH_3)COC\equiv CCH_3$, $N(CH_2CH_2F)COCH=CH_2$, $N(CH_2CH_2F)COCH=CHCH_3$, $N(CH_2CH_2F)COC\equiv CH$ 또는 $N(CH_2CH_2F)COC\equiv CCH_3$이다. 대안적으로, R^4는 $NHC(O)C\equiv CH$, $NHC(O)C\equiv CCH_3$, $NHC(O)CH=CH_2$, $N(CH_3)COCH=CH_2$, $N(CH_3)COC\equiv CCH_3$ 또는 $N(CH_2CH_2F)COCH=CH_2$이다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에서 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제32 내지 제42 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0123] 제45 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, X^3에 결합된 R^2로 표시되는 *C*-부착된 3 내지 12원 카보사이클에서의 고리 탄소 원자의 입체화학 배위는 *R*이다. 대안적으로, X^3에 결합된 R^2로 표시되는 *C*-부착된 3 내지 12원 카보사이클에서의 고리 탄소 원자의 입체화학 배위는 *S*이다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에서 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제32 내지 제44 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0124] 제46 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, X^3과 R^4는 트랜스로 배향된다. 대안적으로, X^3과 R^4는 시스로 배향된다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에서 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제32 내지 제44 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0125] 제47 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, X^3은 O- CH_2CH_2*이고, R^2는 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된 C_1-C_3 알킬기이거나 R^2는 존재하지 않고, X^3은 R^4에 직접 연결된다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에서 나머지 변수는 제1 내지 제8 실시형태에 기

재된 바와 같다.

[0126] 제48 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^2는 **-CH_2-***, **-$CH_2CH(CH_3)$-***로부터 선택되고, "**"는 X^3에 대한 부착점을 나타내고, "***"는 R^4에 대한 부착점을 나타낸다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)에서 나머지 변수는 제1 내지 제8 및 제47 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0127] 제49 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나로 표시되고, R^4는 $N(CH_3)C(O)CH=CH_2$이고; 나머지 변수는 제1 내지 제8, 제47 및 제48 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0128] 제50 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되고, R^1은 H 또는 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 플루오로알킬 또는 4 내지 7원 단환식 산소 함유 헤테로사이클이다. 대안적으로, R^1은 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, 옥세탄일 또는 테트라하이드로퓨란일이다. 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV)에서 나머지 변수는 제1 내지 제49 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0129] 제51 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되고, R^1은 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, CHF_2, CF_3, 옥세탄일 또는 테트라하이드로퓨란일이고; 나머지 변수는 제1 내지 제49 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0130] 제52 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되고, R^0 은 H, F, CN, CH_3, CF_3, 사이클로프로필 또는 페닐이고; 나머지 변수는 제1 내지 제51 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0131] 제53 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되고, R^0 은 H, F, CN, CH_3 또는 CF_3이고; 나머지 변수는 제1 내지 제51 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

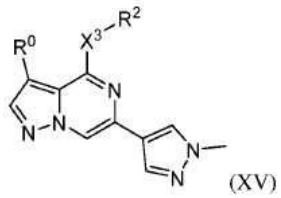
[0132] 제54 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되고, R^7은 H, CH_3, CH_2CH_3, CH_2CHF_2 및 사이클로프로필로부터 선택되고; 나머지 변수는 제1 내지 제53 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0133] 제55 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되고, R^8은 H 또는 CH_3이고; 나머지 변수는 제1 내지 제54 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0134] 제56 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되고, R^{10}은 F, Cl, CH_3 또는 사이클로프로필이고; 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV)에서 나머지 변수는 제1 내지 제55 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0135] 제57 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (I'), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) 또는 (XIV) 중 어느 하나로 표시되고, R^{14}는 Cl이고; 나머지 변수는 제1 내지 제56 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0136] 제58 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식으로 표시되거나:

[0137] 

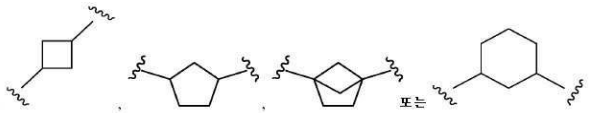
(XV)

[0138] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이고, 식 중, R^0은 H, 할로 또는 사이클로프로필이고; X^3은 O 또는 O-CH_2*이며; R^2는 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 포화 카보사이클릴이고, R^2로 표시되는 4 내지 7원 단환식 또는 이환식 포화 카보사이클릴은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R^{10}으로 추가로 치환되거나, R^2는 고리 탄소 원자를 통해서 X^3에 결합된("C-부착된") 7-9원 이환식 질소 함유 헤테로사이클이고, C-부착된 7-9원 이환식 질소 함유 헤테로사이클은 R^5로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R^{10}으로 추가로 치환되며; R^4는 $N(R^7)C(O)C{\equiv}CCH_3$, $N(R^7)C(O)CH{=}CH_2$이고, R^5는 $C(O)CH{=}CH_2$이며, R^7은 H, C_1-C_2알킬 또는 C_1-C_2할로알킬이고; R^{10}은 C_1-C_3알킬이다.

[0139] 제59 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XV)로 표시되고, X^3은 O이고; 화학식 (XV)에서 나머지 변수는 제58 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0140] 제60 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XV)로 표시되고, R^2는 사이클로부틸렌, 사이클로헥실렌, 사이클로펜틸렌 또는 바이사이클로[2.1.1]헥산일렌이되, 이들 각각은 R^4로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R^{10}으로 추가로 치환된다. 화학식 (XV)에서 나머지 변수는 제58 또는 제59 실시형태에 기재된 바와 같다.

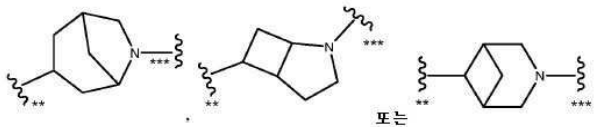
[0141] 제61 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XV)로 표시되고, R^2는

[0142] 

이되, R^2로 표시되는 기는 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된다. 화학식 (XV)에서 나머지 변수는 제58 또는 제59 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0143] 제62 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XV)로 표시되고, R^2는 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일렌, 아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일렌 또는 아자바이사이클로[3.2.0]헵탄일렌이고, 이들 각각은 R^5로 표시되는 기로 치환되고 선택적으로 1개 또는 2개의 R^{10}으로 추가로 치환된다. 화학식 (XV)에서 나머지 변수는 제58 또는 제59 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0144] 제63 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (XV)로 표시되고,

[0145] R^2는 

이고, "**"는 X^3에 대한 부착점을 나타내고; "***"는 R^5에 대한 부착점을 나타내되, R^2로 표시되는 각각의 기는 선택적으로 R^{10}으로 표시되는 1개 또는 2개의 기로 추가로 치환된다. 화학식 (XV)에서 나머지 변수는 제58 내지 제62 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0146] 제64 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XV)로 표시되고, R^7은 H, CH_3 또는 CH_2CHF_2이다. 화학식 (XV)에

서 나머지 변수는 제58 내지 제63 실시형태 중 하나에 기재된 바와 같다.

[0147] 제65 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (XV)로 표시되고, R^{10}은 CH_3이다. 화학식 (XV)에서 나머지 변수는 제58 내지 제64 실시형태 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0148] 본 발명은 또한 예시에 개시된 화합물의 중성 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 염 둘 다를 포함한다.

[0149] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 완전 포화 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 아이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸 또는 n-헥실을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0150] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알콕시"는 산소 브리지(즉, --O-- C_{1-4} 알킬기, 여기서 C_{1-4} 알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같음)를 통해 부착된 완전 포화 분지형 또는 비분지형 알킬 모이어티를 지칭한다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 알콕시기는 약 1 내지 4개의 탄소, 보다 바람직하게는 약 1 내지 2개의 탄소를 갖는다.

[0151] 기 내의 탄소 원자의 수는 아래첨자 "C_{x-xx}"에 의해서 본 명세서에서 명시되고, 여기서 x 및 xx는 정수이다. 예를 들어, "C_{1-3} 알킬"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬기이다.

[0152] "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도일 수 있다.

[0153] 용어 "할로알킬" 또는 "할로-치환된 알킬"은 적어도 하나의 할로겐 치환을 갖는 알킬기를 지칭한다. 용어 "플루오로알킬" 또는 "플루오로-치환된 알킬"은 적어도 하나의 플루오린 치환을 갖는 알킬기를 지칭한다.

[0154] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 4- 내지 12개-고리원을 갖고 이들 중 적어도 하나가 헤테로원자이고, 이들 중 최대 4개(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)는 헤테로원자일 수 있는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 단환식 또는 이환식(예를 들어, 융합된, 브리지된 또는 스피로 고리 시스템) 고리 시스템을 지칭하고, 헤테로원자는 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, C는 산화될 수 있고(예를 들어, C(O)), N은 산화되거나(예를 들어, N(O)) 또는 4차화될 수 있고, S는 선택적으로 설폭사이드 및 설폰으로 산화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"이 N 및 O 둘 다를 함유하는 경우, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 N-함유 헤테로사이클인 것으로 간주된다.

[0155] 4 내지 12원 헤테로사이클릴은 단환식 4 내지 7원 헤테로사이클릴 또는 융합된, 브리지된 또는 스피로인 이환식 7 내지 12원 헤테로사이클릴일 수 있다. 4- 내지 7-원의 단환식 헤테로사이클릴의 예는 옥세탄일, 티에탄일, 아제테딘일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 티올란일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 다이옥솔란일, 다이티올란일, 옥사티올란일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 티안일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 다이옥산일, 다이티안일, 트라이옥산일, 트라이티안일, 아제판일, 옥세판일, 티에판일, 다이하이드로퓨란일, 이미다졸린일 및 다이하이드로피란일을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0156] "융합된 고리 시스템"은 8 내지 12원(고리 원자)이고 이들 중 2개의 고리는 2개의 인접한 고리 원자를 공유한다. 융합된 이환식 헤테로사이클릴은 4 내지 7원 헤테로사이클릴 또는 3 내지 7원 비방향족 카보사이클릴에 융합된 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 갖는다. 예는 사이클로펜타피롤리딘일, 사이클로펜타피페리딘일, 사이클로펜타아자판일, 사이클로헥사피롤리딘일, 사이클로헥사피페리딘일, 사이클로헥사아자판일, 사이클로헵타피롤리딘일, 사이클로헵타피페리딘일, 사이클로헵타아자판일, 피롤로피롤리딘일, 피롤로피페리딘일, 피롤로아자판일, 퓨라노피롤리딘일, 퓨라노피페리딘일, 퓨라노아자판일, 피라노피롤리딘일, 피라노피페리딘일, 피라노아자판일 등을 포함한다.

[0157] "브리지된 이환식 고리 시스템"(본 명세서에서 "브리지된 이환식"이라고도 지칭됨)은 7 내지 10원(고리 원자) 및 3개의 인접한 고리 원자를 공유한 고리를 갖는다. 브리지된 이환식 헤테로사이클릴은 5 내지 7원 헤테로사이클릴 또는 5 내지 7원 비방향족 카보사이클릴과 3개의 고리 원자를 공유하는 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 포함한다. 예시적인 질소 함유 브리지된 이환식은 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 아자바이사이클로 [3.3.1]노난일, 다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일 및 다이아자바이사이클로 [3.3.1]노난일을 포함한다. 산소 함유 브리지된 이환식의 예는 옥소바이사이클로[2.2.1]

헵탄일, 옥소바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 옥소바이사이클로 [3.3.1]노난일, 옥사-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 옥사-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일 및 옥사-아자바이사이클로 [3.3.1]노난일을 포함한다.

[0158] "스피로 고리 시스템"(본 명세서에서 "스피로사이클"이라고도 지칭됨)은 8 내지 12원(고리 원자) 및 하나의 고리 원자를 공유하는 2개의 고리를 갖는다. 스피로이환식 헤테로사이클릴은 4 내지 7원 헤테로사이클릴 또는 4 내지 7원 비방향족 카보사이클릴과 1개의 원자를 공유하는 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 포함한다. 8 내지 12 질소 함유 스피로 고리 시스템은 3,4-아자바이사이클로옥탄일, 4,4-아자바이사이클로노난일, 3,5-아자바이사이클로노난일, 3,6-아자바이사이클로데칸일, 4,5-아자바이사이클로데칸일, 3,7-아자바이사이클로운데칸일, 4,6-아자바이사이클로운데칸일 및 5,5-아자바이사이클로운데칸일을 포함한다. 8 내지 12 산소 함유 스피로 고리 시스템은 3,4-옥소바이사이클로옥탄일, 4,4-옥소바이사이클로노난일, 3,5-옥소바이사이클로노난일, 3,6-옥소바이사이클로데칸일, 4,5-옥소바이사이클로데칸일, 3,7-옥소바이사이클로un데칸일, 4,6-옥소바이사이클로운데칸일 및 5,5-옥소바이사이클로운데칸일을 포함한다.

[0159] 4 내지 12원 질소 함유 헤테로사이클은 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 아제판일, 옥세판일, 이미다졸린일, 사이클로펜타피롤리딘일, 사이클로펜타피페리딘일, 사이클로펜타아자판일, 사이클로헥사피롤리딘일, 사이클로헥사피롤리딘일, 사이클로헥사아자판일, 사이클로헵타피롤리딘일, 사이클로헵타피롤리딘일, 사이클로헵타아자판일, 피롤로피롤리딘일, 피롤로피페리딘일, 피롤로아자판일, 퓨라노피페리딘일, 퓨라노아자판일, 피라노피롤리딘일, 피라노피페리딘일, 피라노아자판일, 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 아자바이사이클로 [3.3.1]노난일, 다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 다이아자바이사이클로 [3.3.1]노난일, 3,4-아자바이사이클로옥탄일, 4,4-아자바이사이클로노난일, 3,5-아자바이사이클로노난일, 3,6-아자바이사이클로데칸일, 4,5-아자바이사이클로데칸일, 3,7-아자바이사이클로운데칸일, 4,6-아자바이사이클로운데칸일 및 5,5-아자바이사이클로운데칸일을 포함한다. 4 내지 7원 질소 함유 헤테로사이클(선택적으로 1개의 고리 산소 또는 1개의 고리 황 원자를 함유함)의 예는 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 아제판일, 옥세판일 및 이미다졸리딘일을 포함한다.

[0160] 4 내지 7원 산소 함유 헤테로사이클의 예는 옥세탄일, 테트라하이드로퓨란일, 옥사졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 다이옥솔란일, 옥사티올란일, 테트라하이드로피란일, 몰폴린일, 다이옥산일, 옥세판일, 다이하이드로퓨란일 및 다이하이드로피란일을 포함한다.

[0161] 용어 "헤테로아릴"은 O, S 및 N로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는, 방향족 5- 또는 6-원 단환식 고리 시스템을 지칭하고, N은 산화되거나 (예를 들어, N(O)) 또는 사차화될 수 있고, S는 설폭사이드 및 설폰으로 선택적으로 산화될 수 있다. 5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴의 예는 피롤릴, 퓨란일, 티오페닐(또는 티엔일), 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 퓨라잔일, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 다이티아졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피란일, 티오피란일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 옥사진일, 티아진일, 다이옥신일, 다이티인일, 옥사티안일, 트라이아진일, 테트라진일 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 헤테로아릴은 5-원 헤테로아릴이다. 5-원 헤테로아릴의 예는 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 1,2,3-옥사다이아졸릴, 1,3,4-옥사다이아졸릴, 1,2,4-옥사다이졸릴, 1,2,3-티아다이아졸릴, 1,3,4-티아다이아졸릴, 1,2,4-티아다이아졸릴, 1,2,3-트라이아졸릴, 1,2,4-트라이아졸릴 및 테트라졸릴을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0162] "카보사이클릴"은 4- 내지 12-고리원을 갖고 이들 모두는 탄소인 포화된 또는 부분적으로 불포화된 단환식 또는 이환식(예를 들어, 융합된, 브리지된 또는 스피로 고리 시스템) 고리 시스템을 지칭한다. 용어 "카보사이클릴"은 사이클로알킬기, 사이클로알켄일기 및 방향족기(즉, 아릴)를 포함한다. "사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로펜틸을 비롯한 3 내지 7개의 탄소 원자의 완전히 포화된 단환식 탄화수소기를 지칭하고; "사이클로알켄일"은 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일 및 사이클로펜텐일을 비롯한 3 내지 7개의 탄소 원자의 불포화 비방향족 단환식 탄화수소기를 지칭한다. 예시적인 방향족 카보사이클릴기는 페닐을 포함한다.

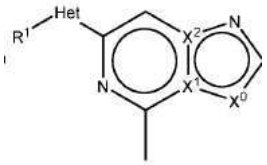
[0163] 융합된 이환식 카보사이클릴은 3 내지 7원 비방향족 카보사이클릴에 융합된 4 내지 7원 카보사이클릴을 갖는다. 예는 데카하이드로나프탈렌, 옥타하이드로-1H-인덴, 옥타하이드로펜탈렌, 데카하이드로아줄렌, 데카하이드로-1H-아눌렌, 바이사이클[4.2.0]옥탄, 바이사이클[3.2.0]헵탄 등을 포함한다.

[0164] 브리지된 이환식 카보사이클릴은 5 내지 7원 비방향족 카보사이클릴과 3개의 고리 원자를 공유하는 비방향족 5

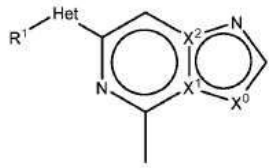
내지 7원 카보사이클릴을 포함한다. 브리지된 이환식 카보사이클의 예는 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 바이사이클로 [3.3.1]노난일을 포함한다.

[0165] 화학명의 끝에 추가된 접미사 "일"은 명명된 모이어티가 지점에서 분자에 결합되어 있다는 나타낸다. 화학명의 끝에 추가된 접미사 "엔"은 명명된 모이어티가 2개의 지점에서 분자에 결합되어 있다는 것을 나타낸다. 예는 아제티딘일렌, 피롤리딘일렌, 피페리딘일렌, 아자판일렌 또는 옥사자판일렌을 포함하는데, 이것은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아자판 또는 옥사자판이 2개의 지점에서 화합물의 나머지에 결합되어 있다는 것을 나타낸다.

[0166] 질소-함유 헤테로사이클과 관련하여, "이환식 코어에 *N*-부착된"은 질소-함유 헤테로사이클이 이의 고리 질소 원



자를 통해 코어 에 결합되어 있다는 것을 의미한다. 질소-함유 헤테로사이클 또는 카보사이클과 관련하여, "이환식 코어에 *C*-부착된"은 질소-함유 헤테로사이클 또는 카보사이클이 고리 탄소 원자를 통



해 코어 에 결합되어 있다는 것을 의미한다.

[0167] 질소-함유 헤테로사이클은 고리 질소 원자가 치환된 경우에 "*N*-치환된"다.

[0168] 본 명세서에 제공된 화합물이 충분히 염기성 또는 산성이어서 안정적인 비독성 산 또는 염기 염을 형성하는 경우에, 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 화합물의 제조 및 투여가 적절할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 생리적으로 허용 가능한 음이온을 형성하는 산으로 형성된 유기 산 부가 염이고, 그 예는 하기이다: 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타타레이트, 석시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트, 또는 α-글리세로포스페이트. 하이드로클로라이드, 설페이트, 나이트레이트, 바이카보네이트, 및 카보네이트 염을 포함하는 무기 염이 또한 형성될 수 있다.

[0169] 약제학적으로 허용 가능한 염은 표준 절차 당업계에 널리 공지된 표준 절차를 사용하여, 예를 들어, 충분히 염기성인 화합물, 예컨대, 아민을 적합한 산과 반응시켜 생리적으로 허용 가능한 음이온을 얻는 것으로 수득될 수 있다. 카복실산의 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예를 들어 칼슘) 염이 또한 제조될 수 있다.

[0170] 약제학적으로-허용 가능한 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터의 염은, 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 또는 마그네슘 염을 포함할 수 있다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 또는 3차 아민, 예컨대, 알킬 아민, 다이알킬 아민, 트라이알킬 아민, 치환된 알킬 아민, 다이(치환된 알킬) 아민, 트라이(치환된 알킬) 아민, 알켄일 아민, 다이알켄일 아민, 트라이알켄일 아민, 치환된 알켄일 아민, 다이(치환된 알켄일) 아민, 트라이(치환된 알켄일) 아민, 사이클로알킬 아민, 다이(사이클로알킬) 아민, 트라이(사이클로알킬) 아민, 치환된 사이클로알킬 아민, 다이치환된 사이클로알킬 아민, 삼치환된 사이클로알킬 아민, 사이클로알켄일 아민, 다이(사이클로알켄일) 아민, 트라이(사이클로알켄일) 아민, 치환된 사이클로알켄일 아민, 이치환된 사이클로알켄일 아민, 삼치환된 사이클로알켄일 아민, 아릴 아민, 다이아릴 아민, 트라이아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 다이헤테로아릴 아민, 트라이헤테로아릴 아민, 헤테로사이클로알킬 아민, 다이헤테로사이클로알킬 아민, 트라이헤테로사이클로알킬 아민 또는 혼합 다이- 및 트라이-아민의 염을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않으며, 여기서 아민 상의 치환체 중 적어도 2개는 상이할 수 있고, 알킬, 치환된 알킬, 알켄일, 치환된 알켄일, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 치환된 사이클로알켄일, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 등일 수 있다. 2개 또는 3개의 치환체가, 아미노 질소와 함께, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴기를 형성하는 아민이 또한 포함된다. 아민의 비제한적인 예는 아이소프로필아민, 트라이메틸 아민, 다이에틸 아민, 트라이(아이소-프로필) 아민, 트라이(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 트라이메트아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라브아민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, 몰폴린 또는 N-에틸피페리딘 등을 포함할 수 있다. 다른 카복실산 유도체가 유용할 수 있고, 이의 예는 카복사마이드, 저급 알

킬 카복사마이드 또는 다이알킬 카복사마이드를 비롯한 카복실산 아마이드 등이다.

[0171] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 분자에서 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 본 개시내용에 따르면, 입체화학을 지정하지 않은 임의의 구조는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태의 모든 다양한 입체이성질체(예를 들어, 부분입체이성질체 및 거울상이성질체), 뿐만 아니라 이들의 혼합물(예컨대, 라세미체 혼합물, 또는 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물)을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 광학 활성 형태를 제조하는 방법(예를 들어, 재결정화 기술에 의한 라세미체 형태의 분할, 광학적으로-활성 개시 물질로부터의 합성, 카이럴 합성에 의한, 또는 카이럴 고정상을 사용하는 크로마토그래피 분리)은 당업계에서 잘 알려져 있다.

[0172] 화합물의 특정 입체이성질체가 명칭 또는 구조에 의해 묘사될 때, 화합물의 입체화학적 순도는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99.5% 또는 99.9%이다. "입체화학적 순도"는 모든 입체이성질체의 결합 중량에 대한 원하는 입체이성질체의 중량 퍼센트를 의미한다.

[0173] 화합물의 특정 거울상이성질체가 명칭 또는 구조에 의해 묘사될 때, 화합물의 입체화학적 순도는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99.5% 또는 99.9%이다. "입체화학적 순도"는 모든 입체이성질체의 결합 중량에 대한 원하는 거울상이성질체의 중량 퍼센트를 의미한다.

[0174] 개시된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명 또는 묘사되고, 상기 명명된 또는 묘사된 구조가 하나 초과의 입체이성질체(예를 들어, 부분입체이성질체 쌍에서와 같이)를 포괄할 때, 포괄된 입체이성질체 또는 포괄된 입체이성질체의 임의의 혼합물 중 하나가 포함되는 것으로 이해된다. 명명된 또는 묘사된 입체이성질체의 입체이성질체 순도는 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99.5% 또는 99.9%인 것으로 추가로 이해되어야 한다. 입체이성질체 순도는 모든 입체이성질체의 조합된 중량에 대한 명칭 또는 구조에 의해 포괄된 원하는 입체이성질체의 중량 퍼센트이다.

[0175] 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않으면서 구조에 의해 명명 또는 묘사되고, 화합물이 하나의 카이럴 중심을 갖는 경우, 이 명칭 또는 구조가 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태의 화합물의 하나의 거울상이성질체, 뿐만 아니라 이들의 혼합물(예컨대, 화합물의 라세미체 혼합물 및 그것의 상응하는 광학 이성질체에 비해 하나의 거울상이성질체가 풍부한 혼합물)을 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0176] 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않으면서 구조에 의해 명명 또는 묘사되고, 예를 들어, 이 화합물이 적어도 2개의 카이럴 중심을 갖는 경우, 이러한 명칭 또는 구조가 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태의 하나의 입체이성질체, 뿐만 아니라 이들의 혼합물(예컨대 입체이성질체들의 혼합물, 및 입체이성질체들의 혼합물을 포함하되, 하나 이상의 입체이성질체는 다른 입체이성질체(들))에 비해 풍부한 것으로 이해해야 한다.

[0177] 개시된 화합물은 호변이성질체 형태 및 혼합물로 존재할 수 있고 별개의 개별 호변이성질체가 고려된다. 또한, 일부 화합물은 다형성을 나타낼 수 있다.

[0178] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 중수소화된 화합물을 제공하며, 여기서 수소가 점유한 임의의 또는 그 초과의 위치는 중수소의 자연 존재비를 초과하는 중수소에 의한 농축을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 수소 원자는 0.015%인 자연 중수소 존재비보다 적어도 3340배(즉, 적어도 50.1%의 중수소의 혼입), 적어도 3500배(각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5%의 중수소 혼입), 적어도 4000배(60% 중수소 혼입), 적어도 4500배(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000배(75% 중수소), 적어도 5500배(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000배(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3배(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7배(97% 중수소 혼입), 적어도 6600배(99% 중수소 혼입) 또는 적어도 6633.3배(99.5% 중수소 혼입) 더 큰 존재비의 중수소로 대체된다. 일 실시형태에서, 수소는 이의 자연 존재비로 모든 위치에 존재한다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 호변이성질체 형태 및 혼합물로 존재할 수 있고 별개의 개별 호변이성질체가 고려된다.

[0179] 또 다른 실시형태는 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0180] 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 Btk의 활성을 감소시키거나, 또는 달리 Btk의 특성 및/또는 행동, 예를 들어, 안정성, 인산화, 키나제 활성, 다른 단백질과의 상호작용 등에 영향을 주기 위해 사용될 수 있다.

[0181] 일부 실시형태에서, 본 발명은 Btk 효소적 활성을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 이러한 방

법은 Btk를 유효량의 Btk 저해제와 접촉시키는 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 추가로, Btk를 본 발명의 Btk 저해제와 접촉시킴으로써 Btk 효소적 활성을 저해하는 방법을 제공한다.

[0182] 본 발명의 일 실시형태는 대상체에서 Btk의 저해에 반응성인 장애를 치료하는 방법을 포함하며, 이 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0183] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 장애, 염증성 장애, 및 암을 치료하는 방법을 제공하고, 이 방법은 대상체에게 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0184] 용어 "자가면역 장애"는 천연 항원에 대항하는 부적절한 면역 반응을 수반하는 질환 또는 장애, 예컨대, 급성 파종성 뇌척수염(ADEM), 애디슨병, 원형 탈모증, 항인지질 항체 증후군(APS), 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 간염, 수포성 유천포창(BP), 만성적 소화장애증, 피부근염, 진성 제1형 당뇨병, 굿파스처 증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군(GBS), 하시모토 질환, 특발성 혈소판감소성 자반병, 홍반성 낭창, 혼합된 결합 조직 질환, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 다발성근염, 원발성 담도 간 경변증, 쇼그렌 증후군, 일시적 동맥염, 및 베게너 육아종증을 포함한다. 용어 "염증성 장애"은 급성 또는 만성 염증을 수반하는 질환 또는 장애, 예컨대, 알러지, 천식, 전립선염, 사구체신염, 골반 염증성 질환(PID), 염증성 장 질환(IBD, 예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염), 재관류 손상, 류마티스성 관절염, 이식 거부, 및 혈관염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 류마티스 관절염 또는 낭창을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 다발성 경화증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0185] 용어 "암"은 비정상 세포 성장 및/또는 증식을 수반하는 질환 또는 장애, 예컨대, 신경아교종, 갑상선 암종, 유방 암종, 폐암(예를 들어 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종), 위 암종, 위장 간질성 종양, 췌장 암종, 담관 암종, 난소 암종, 자궁내막암종, 전립선 암종, 신장 세포 암종, 림프종(예를 들어, 역형성 대 세포 림프종), 백혈병(예를 들어 급성 골수성 백혈병, T-세포 백혈병, 만성 림프구성 백혈병), 다발성 골수종, 악성 중피종, 악성 흑색종 및 결장암(예를 들어, 미소부수체 불안정-높은 결장직장암(microsatellite instability-high colorectal cancer))을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 백혈병 또는 림프종의 치료 방법을 제공한다.

[0186] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 교환 가능하게 사용될 수 있고, 치료를 필요로 하는 포유동물, 예를 들어, 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소 등) 및 실험실 동물(예를 들어, 래트, 마우스, 기니피그 등)을 의미한다. 전형적으로, 대상체는 치료를 필요로 하는 인간이다.

[0187] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 '치료"는 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭한다. 효과는, 부분적으로 또는 실질적으로, 하기 결과 중 하나 이상을 달성하는 것을 포함하는 치료제일수 있다: 질환의 규모, 장애 또는 증후군을 부분적으로 또는 전적으로 감소시키고; 장애와 연관된 임상 증상 또는 지표를 개선 또는 향상시키거나; 또는 질환, 장애 또는 증후군의 진행의 가능성을 지연, 저해 또는 감소시킨다.

[0188] 대상체에게 투여된 본 명세서에 제공된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 효과적인 용량은, 10 ㎍ 내지 500㎎일 수 있다.

[0189] 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 포유동물에게 투여하는 것은 임의의 적합한 전달 방법을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의, 포유동물에 대한 투여는 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 국소적으로, 장내로, 비경구로, 경피로, 경점막으로, 흡입에 의해, 낭내로, 경막외로, 질내로, 정맥내로, 근육내로, 피하로, 진피내로 또는 유리체내로 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 포유동물에 대한 투여는 또한 포유동물의 신체 내에서 또는 그 표면 상에서 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 대사되는 화합물을 포유동물에게 국소적으로, 장내로, 비경구로, 경피로, 경점막으로, 흡입에 의해, 낭내로, 경막외로, 질내로, 정맥내로, 근육내로, 피하로, 진피내로 또는 유리체내로 투여하는 것을 포함한다.

[0190] 따라서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 비히클, 예컨대, 불활성 희석제 또는 동화할 수 있는 식용 담체와 함께 전신으로, 예를 들어, 경구로 투여될 수 있다. 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐 내에 봉입될 수 있고, 정제로 압축될 수 있고, 또

는 환자의 식이의 음식에 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료용 투여에 대해, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 부형제와 조합될 수 있고, 섭취 가능한 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 또는 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 약 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은, 물론 달라질 수 있고, 편리하게는 주어진 단위 투여 형태의 중량의 약 2 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물의 양은, 효과적인 투여량 수준이 수득될 정도일 수 있다.

[0191] 정제, 트로키, 알약, 캡슐 등은 결합제, 예컨대, 트래거캔스, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 인산제2칼슘; 붕해제, 예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘; 또는 감미제, 예컨대, 수크로스, 프럭토스, 락토스 또는 아스파탐 또는 풍미제를 포함할 수 있다.

[0192] 활성 화합물은 또한, 주입 또는 주사에 의해 정맥내로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 염의 용액은 비독성 계면활성제와 선택적으로 혼합된 물에서 제조될 수 있다.

[0193] 주사 또는 주입을 위한 예시적인 약제학적 투여 형태는 멸균 주입 가능 또는 불용성 용액 또는 분산물의 즉석 제조에 적합한 활성 성분을 포함하는 멸균 수용액 또는 분산물 또는 멸균 분말을 포함할 수 있다. 모든 경우에, 궁극적인 투여 형태는 멸균, 유체여야 하고, 제조 및 저장의 조건 하에서 안정해야 한다.

[0194] 멸균 주입 가능 용액은 요구되는 바와 같은 상기에 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매에서 요구된 양으로 활성 화합물을 혼입시키고, 이어서 필터 멸균에 의해 제조될 수 있다. 멸균 주입 가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 냉동 건조 기술일 수 있고 이것으로, 이전에 멸균 여과된 용액에 존재하는 활성 성분과 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 얻을 수 있다.

[0195] 예시적인 고체 담체는 미세하게 분쇄된 고체, 예컨대, 탤크, 점토, 미세결정성 셀룰로스, 실리카, 알루미나 등을 포함할 수 있다. 유용한 액체 담체는 물, 알코올 또는 글리콜 또는 수-알코올/글리콜 블렌드를 포함하며, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 선택적으로 무독성 계면활성제의 도움으로 효과적인 수준으로 용해 또는 분산될 수 있다.

[0196] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유용한 투여량은 동물 모델에서 그것의 시험관내 활성, 및 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 인간에 대한 마우스 및 다른 동물에서의 효과적인 투여량의 외삽 방법은, 당해 기술에 알려져 있고, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 포함된 미국 특허 제4,938,949호를 참조하기 바란다.

[0197] 치료에 사용하는 데 필요한, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은, 선택된 특정한 염뿐만 아니라 투여 경로, 치료되고 있는 병태의 본성 및 환자의 연령 및 병태에 따라 달라질 수 있고, 궁극적으로 주치의 또는 임상의의 재량에 달려 있을 수 있다. 일반적으로, 그러나, 용량은 약 0.1 내지 약 10㎎/체중㎏/일의 범위일 수 있다.

[0198] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 0.01 내지 10㎎ 또는 0.05 내지 1㎎의 활성 성분/단위 투여 형태를 함유하는 단위 투여 형태로 편리하게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 5㎎/㎏ 이하의 용량이 적합할 수 있다.

[0199] 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 용량으로서 편리하게 존재할 수 있다.

[0200] 개시된 방법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 세포 또는 대상체에게 투여하는 것을 기재할 수 있는 지침용 자료를 포함하는 키트를 포함할 수 있다. 이것은, 당업자에게 알려진 키트, 예컨대, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 세포 또는 대상체에게 투여하기 전에 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 용해 또는 현탁시키기 위해 (예컨대, 멸균) 용매를 포함하는 키트의 다른 실시형태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간일 수 있다.

[0201] 본 발명은 제한인 것으로 의도되지 않는 하기 실시예에 의해서 설명된다.

[0202] **실시예**

[0203] 본 명세서에 사용된 약어 및 두문자어는 하기를 포함한다:

[0204] ABPR은 자동 배압 조절기를 의미하고;

[0205] Ac_2O는 아세트산 무수물을 의미하고;

[0206] ACN은 아세토나이트릴을 의미하고;

[0207] Aq.는 수성을 의미하고;

[0208] Ar은 아르곤을 의미하고;

[0209] Bn은 벤질을 의미하고;

[0210] Boc는 tert-부톡시 카보닐을 의미하고;

[0211] Boc_2O는 다이-tert-부틸 데카보네이트를 의미하고;

[0212] BPin은 피나콜레이토보론을 의미하고;

[0213] B_2pin_2는 비스피나콜레이토다이보론을 의미하고;

[0214] br은 넓은을 의미하고;

[0215] t-BuOH는 tert 부탄올을 의미하고;

[0216] n-BuLi은 n-부틸 리튬을 의미하고;

[0217] ℃는 섭씨 온도를 의미하고;

[0218] $CHCl_3$는 클로로폼을 의미하고;

[0219] $CDCl_3$는 듀테로-클로로폼을 의미하고;

[0220] CO_2는 이산화탄소를 의미하고;

[0221] Cs_2CO_3는 탄산세슘을 의미하고;

[0222] CsF는 세슘 플루오라이드를 의미하고;

[0223] CuI는 아이오딘화구리를 의미하고;

[0224] δ는 화학적 이동을 의미하고;

[0225] d는 이중항을 의미하고;

[0226] dd는 이중항 이중항을 의미하고;

[0227] ddd는 이중항의 이중항 이중항을 의미하고;

[0228] DCM은 다이클로로메탄을 의미하고;

[0229] DIEA 또는 DIPEA는 N-에틸다이아이소프로필아민 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민을 의미하고;

[0230] DEA는 다이에틸아민을 의미하고;

[0231] deg는 도를 의미하고;

[0232] DIAD는 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트를 의미하고;

[0233] DME는 1,2-다이메톡시에탄을 의미하고;

[0234] DMF는 N,N-다이메틸폼아마이드를 의미하고;

[0235] DMSO는 다이메틸설폭사이드를 의미하고;

[0236] DMSO-d_6는 헥사듀테로다이메틸 설폭사이드를 의미하고;

[0237] DPPA는 다이페닐포스포릴 아자이드를 의미하고;

[0238] Et는 에틸을 의미하고;

[0239] Et_2O는 에터를 의미하고;

[0240] EtOH는 에탄올을 의미하고;

[0241] EtOAc는 에틸 아세테이트를 의미하고;

[0242] Eq.는 당량을 의미하고;

[0243] g는 그램을 의미하고;

[0244] h는 시간을 의미하고;

[0245] HATU는 O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트를 의미하고;

[0246] HBr은 브로민화수소를 의미하고;

[0247] HCl은 염화수소산을 의미하고;

[0248] HCO_2H는 폼산을 의미하고;

[0249] 헵트는 헵탄을 의미하고;

[0250] HFIP는 헥사플루오로아이소프로판올을 의미하고;

[0251] ^1H NMR은 양성자 핵자기 공명을 의미하고;

[0252] H_2O는 물을 의미하고;

[0253] H_2SO_4는 황산을 의미하고;

[0254] HMPA는 헥사메틸포스포르아마이드를 의미하고;

[0255] HPLC는 고압 액체 크로마토그래피를 의미하고;

[0256] Hz는 헤르츠를 의미하고;

[0257] IPA 또는 iPrOH는 아이소-프로판올을 의미하고;

[0258] J는 커플링 상수를 의미하고;

[0259] K_2CO_3는 탄산칼륨을 의미하고;

[0260] kg는 킬로그램을 의미하고;

[0261] KHMDS는 포타슘 헥사메틸다이실라자이드를 의미하고;

[0262] KOAc는 아세트산칼륨을 의미하고;

[0263] KOH는 수산화칼륨을 의미하고;

[0264] KOt-Bu는 포타슘 tert-부톡사이드를 의미하고;

[0265] K_3PO_4는 인산칼륨 삼염기성을 의미하고;

[0266] $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$는 포타슘 헥사사이아노페레이트(II) 삼수화물을 의미하고;

[0267] ℓ는 리터를 의미하고;

[0268] LCMS는 액체 크로마토그래피 질량 분석법을 의미하고;

[0269] m은 다중항을 의미하고;

[0270] M은 몰을 의미하고;

[0271] MBPR은 수동 배압 조절기를 의미하고;

[0272] Me는 메틸을 의미하고;

[0273] $MeB(OH)_2$는 메틸보론산을 의미하고;

[0274] MeCN은 아세토나이트릴을 의미하고;

[0275] MeOH는 메탄올을 의미하고;

[0276] $MeOH-d_4$는 듀테로-메탄올을 의미하고;

[0277] mg는 밀리그램을 의미하고;

[0278] $MgSO_4$는 황산마그네슘을 의미하고;

[0279] MHz는 메가 헤르츠를 의미하고;

[0280] mins는 분을 의미하고;

[0281] mℓ는 밀리리터를 의미하고;

[0282] mmol은 밀리몰을 의미하고;

[0283] MMPNO는 메틸몰폴린 N-옥사이드를 의미하고;

[0284] mol은 몰을 의미하고;

[0285] MS m/z는 질량 스펙트럼 피크를 의미하고;

[0286] N_2는 질소를 의미하고;

[0287] NaOt-Bu는 소듐 tert-부톡사이드를 의미하고;

[0288] NaH는 수소화나트륨을 의미하고;

[0289] $NaHCO_3$는 중탄산나트륨을 의미하고;

[0290] NaHMDS는 소듐 헥사메틸다이실릴아자이드를 의미하고;

[0291] $NaIO_4$는 소듐 퍼아이오데이트를 의미하고;

[0292] NaOH는 수산화나트륨을 의미하고;

[0293] $Na_2S_2O_3$는 소듐 티오설페이트를 의미하고;

[0294] Na_2SO_4는 황산나트륨을 의미하고;

[0295] NEt_3는 트라이에틸아민을 의미하고;

[0296] NFSI는 N-플루오로벤젠 설폰이미드를 의미하고;

[0297] NH_3는 암모니아를 의미하고;

[0298] NH_4Cl은 염화암모늄을 의미하고;

[0299] NH_4OH는 수산화암모늄을 의미하고;

[0300] NH_4OAc는 아세트산암모늄을 의미하고;

[0301] NIS는 N-아이오도석신이미드를 의미하고;

[0302] OsO_4는 사산화오스뮴을 의미하고;

[0303] $P(cy)_3$는 트라이사이클로헥실포스핀을 의미하고;

[0304] $Pd_2(dba)_3$는 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)을 의미하고;

[0305] $Pd(dppf)Cl_2$는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)을 의미하고;

[0306] $Pd(dtbpf)Cl_2$는 [1,1'-비스(다이-tert-부틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)을 의미하고;

[0307] PEPPSI-IPr 또는 Pd-PEPPSI-IPr은 [1,3-비스(2,6-다이아이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 다이클로라이드를 의미하고;

[0308] Ph은 페닐을 의미하고;

[0309] $POCl_3$는 포스포릴 클로라이드를 의미하고;

[0310] Pyr은 피리딘을 의미하고;

[0311] q는 사중항을 의미하고;

[0312] Rf는 지연 인자(retardation factor)를 의미하고;

[0313] Rt는 체류 시간을 의미하고;

[0314] RT는 실온을 의미하고;

[0315] RuPhos는 2-다이사이클로헥실포스피노-2',6'-다이아이소프로폭시바이페닐을 의미하고;

[0316] s는 단일항을 의미하고;

[0317] sat.는 포화를 의미하고;

[0318] SCX는 강한 양이온 교환을 의미하고;

[0319] SFC는 초임계 유체 크로마토그래피를 의미하고;

[0320] SiO_2는 이산화규소를 의미하고;

[0321] Si-SPE는 실리카 고체상 추출을 의미하고;

[0322] t는 삼중항을 의미하고;

[0323] td는 삼중항 이중항을 의미하고;

[0324] t-BuONa는 소듐 tert-부톡사이드를 의미하고;

[0325] TEA는 트라이에틸아민을 의미하고;

[0326] TFA는 트라이플루오로아세트산을 의미하고;

[0327] THF는 테트라하이드로퓨란을 의미하고;

[0328] TLC는 박막 크로마토그래피를 의미하고;

[0329] T_3P는 프로판포스폰산 무수물을 의미하고;

[0330] ㎕는 마이크로리터를 의미하고;

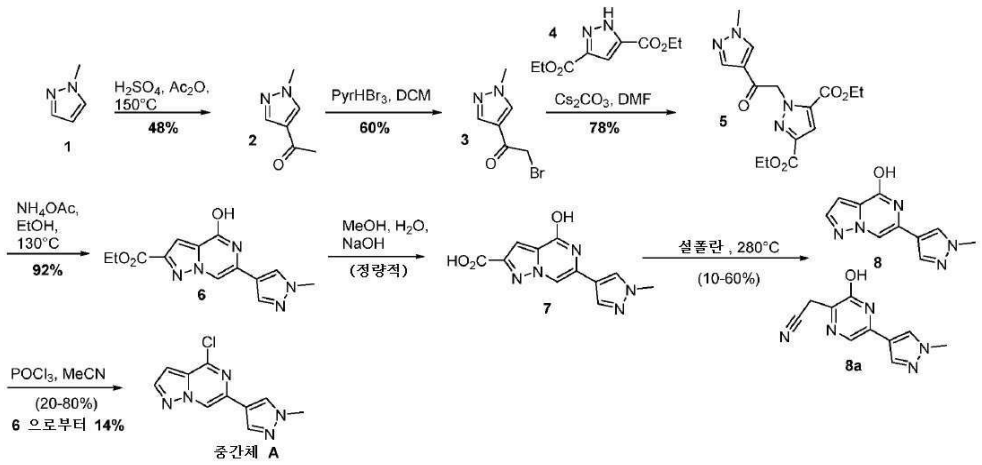
[0331] ㎛ol은 마이크로몰을 의미하고;

[0332] ㎛W는 마이크로파를 의미하고;

[0333] v/v는 부피당 부피를 의미하고;

[0334] Xphos는 2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐을 의미하고;

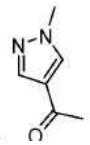
[0335] Xphos G3은 (2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트를 의미한다.



[0336]

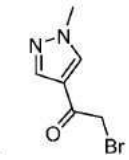
[0337] **반응식 1**

[0338] *1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에탄-1-온(2)의 합성.*

[0339] 

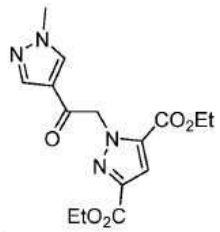
[0340] 실온에서 1-메틸-1H-피라졸(50.0g, 1당량, 609mmol) 및 아세트산 무수물(112g, 104㎖, 1.8당량, 1.10mol)의 혼합물에 황산(4.78g, 2.61㎖, 0.08당량, 48.7mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 7시간 동안 가열시킨 후 그것을 밤새 RT까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 생성된 용액의 pH를 수중 NaOH 20% 용액을 사용하여 10으로 조정하고, 그 다음 DCM으로 추출하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이것은 1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에탄-1-온(36.8g, 49% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 7.80-7.96 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[0341] *2-브로모-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에탄-1-온(3)의 합성.*

[0342] 

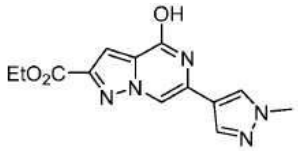
[0343] 둥근 바닥 플라스크에서, 1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에탄-1-온(36.8g, 1당량, 296mmol)을 다이클로로메탄(700㎖)에 용해시켰다. 에탄올(175㎖) 및 피리디늄 트라이브로마이드(94.7g, 1당량, 296mmol)를 15℃에서 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 실온까지 밤새 교반하였다. 혼합물을 TLC(헵탄:EtOAc 4:6) 및 HPLC로 확인하였다. 첨가 완결 후, 반응을 물로 반응정지시켰다. 층을 분리시키고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 생성물을 갈색 고체로서 제공하였다. 고체를 DCM과 헵탄의 혼합물에 현탁시키고, 50℃까지 가온시키고, 다시 실온까지 냉각시켰다. 생성물을 침전시키고, 여과로 단리시켰다(28.8g). 모액으로부터 추가 고체를 침전시켰다(7.43g). 총, 36.2g(60% 수율)의 표제 생성물을 갈색 고체로서 단리시켰다. ESI-MS $(M+H)^+$: 205.1.

[0344] *다이에틸 1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-옥소에틸)-1H-피라졸-3,5-다이카복실레이트(5)의 합성.*

[0345] 

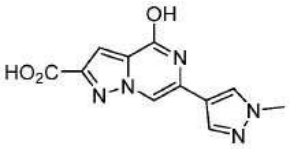
[0346] 둥근 바닥 플라스크에서, 2-브로모-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에탄-1-온(60.6g, 1당량, 298mmol)을 DMF(900mℓ)에 용해시키고, 다이에틸 1H-피라졸-3,5-다이카복실레이트(69.6g, 1.1당량, 328mmol) 및 탄산세슘(126g, 1.30당량, 388mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 헵탄: EtOAc 1:1(50 내지 100mℓ)에 현탁시키고, 여과하였다. 고체를 EtOAc로 1회, 헵탄으로 세척하여 생성물(68.5g)을 백색 고체로서 제공하였다. 모액을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(120g 실리카, 헵탄: EtOAc 구배 0에서 100%로)로 정제시켜 또 다른 분획의 생성물(9.7 g)을 제공하였다. 총, 78.2g(78% 수율)의 생성물을 백색 고체로서 단리시켰다. ESI-MS $(M+H)^+$: 335.2.

[0347] *에틸 4-하이드록시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트(6)의 합성.*

[0348] 

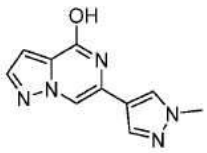
[0349] 버그호프 반응기(Berghoff reactor)에 다이에틸 1-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-옥소에틸)-1H-피라졸-3,5-다이카복실레이트(15.0g, 1당량, 44.9mmol), 에탄올(150mℓ) 및 아세트산암모늄(10.4g, 3.0당량, 135mmol)을 충전시켰다. 혼합물을 130℃에서 24시간 동안 가열시키고, 그 후 HPLC가 완전한 전환을 나타내었다(반응기를 RT까지 다시 냉각시킨 후 샘플을 취하였다). 반응 혼합물을 여과하고, 물로 세척하고, 공기 중에서 건조시켜 생성물(11.8g, 92%)을 백색 고체로서 제공하였다. 이 반응을 총 78.2g의 출발 물질에 대해서 회분식으로 수행하여 총 66.6g 양의 생성물을 제공하였다(92% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 288.3.

[0350] *4-하이드록시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산(7)의 합성.*

[0351] 

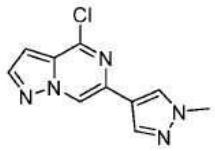
[0352] 둥근 바닥 플라스크에서, 에틸 4-하이드록시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트(66.6g, 1.0당량, 232mmol)를 메탄올(1.2ℓ)에 현탁시키고, 1M 수산화나트륨(27.9g, 696mℓ, 3.0당량, 696mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진한 HCl로 pH 2까지 산성화시키고, 그 다음 여과하였다(여과는 매우 느리고 어려웠음). 고체를 MeOH로 세척하고, 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 아세토나이트릴로 스트리핑하였다. 얻은 생성물은 메틸 에스터와 염의 혼합물로 변했다(92.8g, 최대 232mmol). 고체를 2개의 분획으로 분할하고, 가수분해를 반복하였다. 둥근 바닥 플라스크에서 메틸 4-하이드록시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트(46.0g, 1.0당량, 116mmol)를 메탄올(1.2ℓ)에 현탁시키고, 1M 수산화나트륨 (13.9g, 348mℓ, 3.0당량, 348mmol) 및 10mℓ의 물을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진한 HCl로 pH 7로 중화시키고, 그 다음 여과하였다(여과는 여전히 어려움). 고체를 아세토나이트릴, 다이옥산으로 세척하고, 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 아세토나이트릴로 스트리핑하여 다량의 염을 함유하는 제1 배취의 4-하이드록시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산 배취 1(71.0g, 최대 116mmol, 배취 1)을 제공하였다. 이를 제2 배취의 메틸 에스터에 대해서 반복하였다. 이 경우, 전환이 완결되었을 때 반응 혼합물을 pH 5로 산성화시켰다. 이것은 다량의 염을 함유하는 4-하이드록시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산(60.0g, 최대 116mmol, 배취 1)을 제공하였다. ESI-MS $(M-H)^+$: 258.0.

[0353] *6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-올(8)의 합성.*

[0354] 

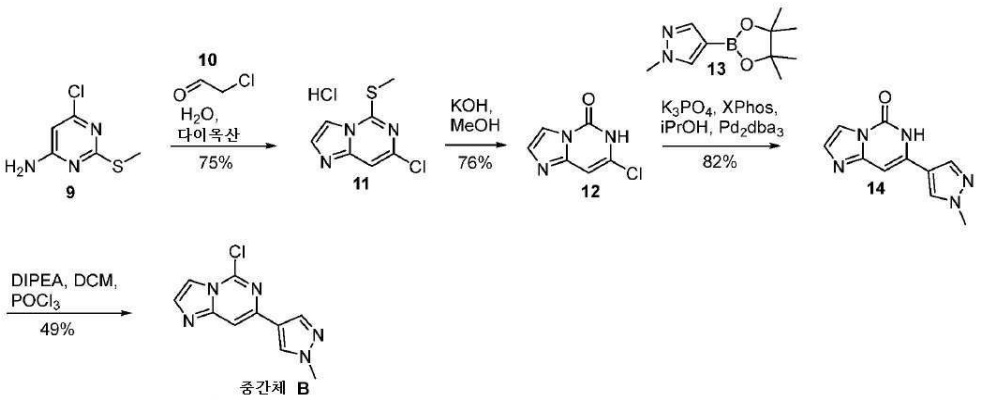
[0355] 3구 플라스크에 예열된 설폴란(0.24kg, 0.19ℓ, 30당량, 2.0 ㏖)을 충전시키고, 이것을 50℃까지 가열시켰다. 그 다음 4-하이드록시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산(41.8g, 1.0당량, 68㎜ol) 및 몇 방울의 진한 황산을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 350℃(외부, 설폴란의 약한 환류)에서 가열시키고, 전환을 1시간마다 확인하였다. 4시간 후 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 3ℓ의 헵탄(fr1), 6ℓ 헵탄:EtOAc 1:1(fr2-3), 6ℓ EtOAc(fr4-5), 4ℓ DCM(fr6), 6ℓ DCM:MeOH 9:1(fr7-8)로 용리시키는 짧은 실리카 플러그 상에서의 여과로 정제시켰다. 생성물(부산물 8a 함유)(2.88g, 20%)을 fr7로부터 갈색 고체로서 단리시켰다. ESI-MS $(M-H)^+$: 214.1.

[0356] *4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성.*

[0357] 

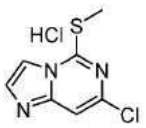
[0358] **중간체 A**

[0359] 둥근 바닥 플라스크에서, 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-올(2.88g, 1.0당량, 13.4㎜ol)을 $POCl_3$(32.8g, 19.9㎖, 16당량, 214㎜ol)에 현탁시키고, 이 반응물을 80℃에서 밤새 가열시켰다. 혼합물을 아세토나이트릴로 희석시키고, 농축시키고, 잔류물을 DCM에 현탁시키고, 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(DCM:EtOAc/NEt_3 5% 구배 0에서 25%로)로 정제시켜 생성물(1.35g, 43%)을 황색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 234.0.

[0360] 

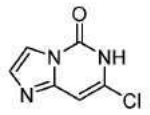
[0361] **반응식 2**

[0362] *7-클로로-5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드(11)의 합성.*

[0363] 

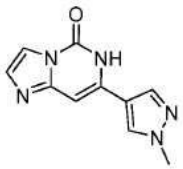
[0364] 둥근 바닥 플라스크에서, 6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민(150g, 1당량, 854㎜ol)을 1,4-다이옥산(300㎖)에 용해시키고, 2-클로로아세트알데하이드(220g, 0.18ℓ, 1.5당량, 1.28 ㏖)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 교반하였다. 2시간 후 고체가 반응 혼합물에서 침전되었고, 3시간 후 반응을 HPLC로 확인하여 전환이 완결된 것을 확인하였다. 반응 혼합물을 RT까지 밤새 냉각시켰다. 현탁액을 0℃까지 냉각시키고, 고체를 여과하여 생성물(151g, 75%)을 황색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 200.1.

[0365] *7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온(12)의 합성.*

[0366] 

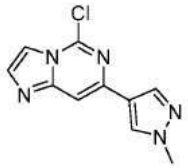
[0367] 3구 플라스크에서 7-클로로-5-(메틸티오)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드(52.2g, 1당량, 221mmol)를 MeOH(200mℓ)에 현탁시켰다. 물(520mℓ) 중 수산화칼륨(55.9g, 4.5당량, 996mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 이 반응물을 3시간 동안 환류 가열시키고, 그 다음 HPLC-MS로 확인하였다. 출발 물질이 사라졌다. 이 반응물을 실온까지 밤새 냉각시켰다. 혼합물을 1M HCl로 pH 6로 산성화시키고, 얻은 현탁액을 여과하였다. 고체를 MeOH로 세척하고, 그 다음 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, ACN에 현탁시키고, 그 다음 농축시켰다. 생성물을 7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온(28.55g, 76%)을 깨끗한 백색 고체로서 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 170.1.

[0368] *7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온(13)의 합성.*

[0369] 

[0370] 3구 플라스크에서, 7-클로로이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온(40.0g, 1당량, 236mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(73.6g, 1.5당량, 354mmol) 및 X-phos(11.2g, 0.10당량, 23.6mmol)를 2-프로판올(1.8ℓ)에 용해시키고, 수중 인산칼륨 2M 용액(150g, 0.35ℓ, 3.0당량, 708mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 N_2로 퍼징하고, 그 다음 $Pd_2(dba)_3$(10.8g, 0.05당량, 11.8mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응을 HPLC-MS로 확인하였고, 분석은 전환이 거의 완결되었음을 나타내었다. $Pd_2(dba)_3$(5.0 g) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(25.0g)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 더 환류시켰다. HPLC-MS가 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하여 팔라듐-잔류물을 제거하였다. 유기 용매를 증발시키고, 잔류물을 물과 헵탄:EtOAc의 1:1-혼합물 사이에 분배시켰다. 백색 고체가 유기상 및 수성상 둘 다에서 침전되었고, 혼합물을 여과하였다. 고체를 물, 에틸 아세테이트 및 아세토나이트릴로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 생성물을 제공하였다(32.8 g). 여과액의 층을 분리시켰다 유기상을 폐기하고, 수성층을 빙욕에서 냉각시켰다. 교반하면서 용액을 진한 HCl로 pH 6으로 처리하고, 생성된 미세한 침전물을 수집하고, H_2O 및 Et_2O로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 또 다른 분획의 생성물을 제공하였다(9.0 g). 총 41.8g(82%)의 생성물을 황색 고체로서 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 215.0.

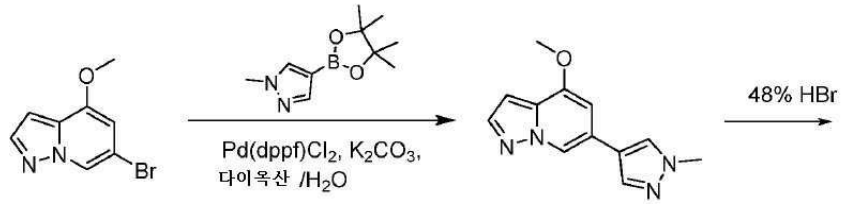
[0371] *5-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 합성.*

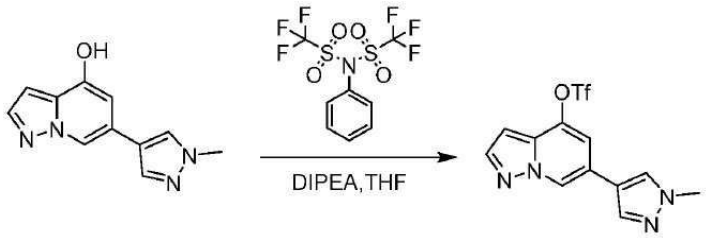
[0372] 

[0373] **중간체 B**

[0374] 둥근 바닥 플라스크에 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5(6H)-온(41.8g, 1당량, 194mmol), 무수 DCM(300mℓ) 및 DIPEA(126g, 0.17 ℓ, 5당량, 971mmol)를 충전시켰다. 5분 후, 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, $POCl_3$(89.3g, 54.1mℓ, 3당량, 583mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온으로 만들고, DCM(150mℓ)으로 희석시키고, 그 다음 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 현탁액을 헥산으로 희석시키고, 고체를 여과로 수집하였다(66.0 g). 수집된 고체를 DCM: DIPEA(5:1, 500mℓ)에 현탁시켰다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 그 다음 $NaHCO_3$의 포화 수성 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 그 다음 층을 분리시키고, 수성층을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시

켰다. 생성물 5-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘(22.5g, 50%)을 황색 고체로서 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 234.0.



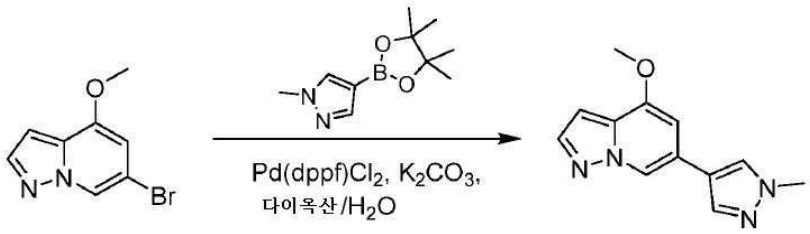


중간체 C

[0375]

[0376] **반응식 3**

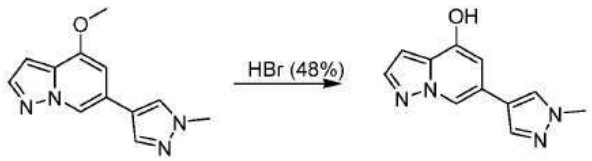
[0377] *4-메톡시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘의 합성*



[0378]

[0379] 물(30㎖) 및 다이옥산(150㎖) 중의 6-브로모-4-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘(8.0g, 35mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(8.8g, 42mmol)의 용액에 K_2CO_3(9.74g, 70.5mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(1.29g, 1.76mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(80㎖)로 희석시키고, EtOAc(100㎖×2)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/1-0/1)로 정제시켜 4-메톡시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘(8.0g)을 백색 고체로서 제공하였다. 1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)

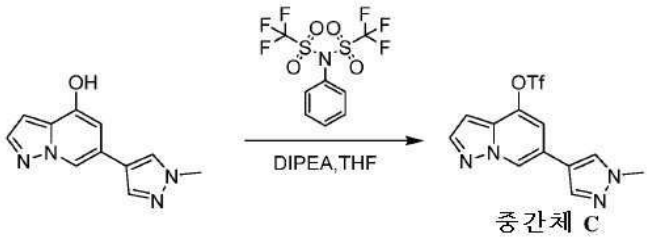
[0380] *1. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-올의 합성*



[0381]

[0382] 수성 HBr(100㎖, 48%) 중의 4-메톡시-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘(15g, 65.7mmol)의 용액을 120℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 pH 8까지 포화 $NaHCO_3$로 반응정지시키고, EtOAc(3×80㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축시켜 조 생성물을 제공하였고, 이것을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH= 20/1-10/1)로 정제시켜 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-올(13.0g, 92% 수율)을 회색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z=215.0 (M+H)+

[0383] *2. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일 트라이플루오로메탄설포네이트의 합성*



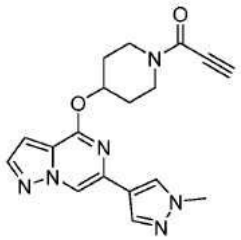
중간체 C

[0384]

[0385] THF(600㎖) 중의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-올(40g, 136mmol)의 용액에 DIPEA(87.58g, 678mmol) 및 N-페닐-비스(트라이플루오로메탄설폰이미드)(72.63g, 203mmol)를 첨가하고, 반응물을 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(500㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×350㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축시키고, 조물질을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=20/1-1/1)로 정제시켜 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일 트라이플루오로메탄설포네이트(32.0g, 68% 수율)를 황색 고체로서 그리고 추가의 10g의 조물질을 제공하였다. LCMS m/z=347.1 (M+H)+

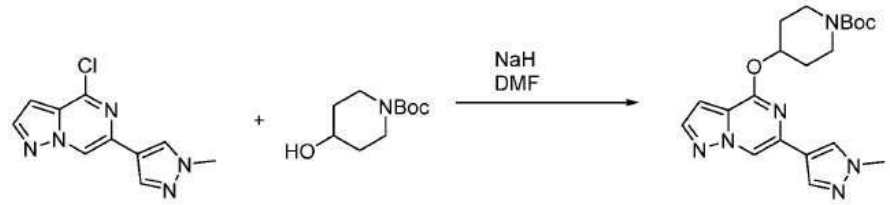
[0386] **C.실시예 1-236의 합성**

[0387] **실시예 1**: 1-[4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1-피페리딜]프로프-2-인-1-온.



[0388]

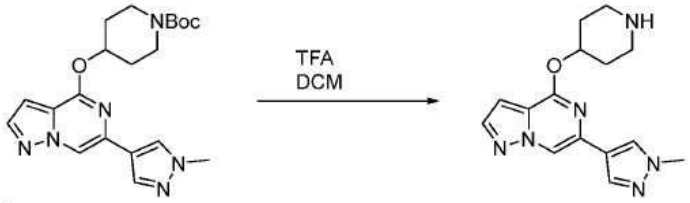
[0389] *tert-부틸 4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시피페리딘-1-카복실레이트의 합성*



[0390]

[0391] 무수 DMF(10㎖) 중의 *tert*-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(664mg, 3.30mmol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켰다 그 다음, 수소화나트륨(396mg, 9.90mmol, 60% 순도)을 교반하면서 4개의 배취로 첨가하였다. 빙욕에서 45분 동안 교반을 계속하고, 그 동안 연한 황색 현탁액이 형성되었다. 이 혼합물에 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(701mg, 3.00mmol)을 하나의 배취로서 첨가하였고, 혼합물이 즉시 갈색 주황색으로 변했다. 교반을 RT에서 밤새 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 그 다음 물을 주의 깊게 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 한번 더 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류 물질을 10g Si-SPE 칼럼(헵탄/EtOAc=1/1 중 Rt=0.18)에서 정제시켜 *tert*-부틸 4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시피페리딘-1-카복실레이트(1.30g, 98% 수율, 90% 순도)를 끈적이는 황색 검으로서 제공하였다. LCMS: m/z=399.0 ($M+H^+$).

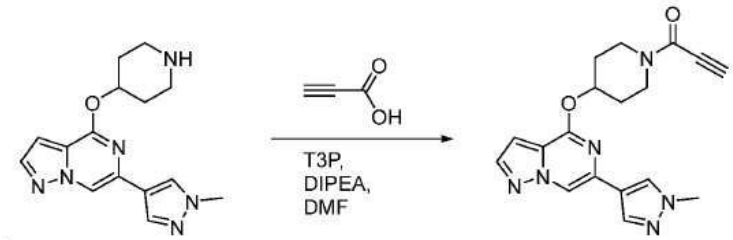
[0392] *6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-(4-피페리딜옥시)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[0393]

[0394] 교반하면서 RT에서 DCM(5㎖) 중의 *tert*-부틸 4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시피페리딘-1-카복실레이트(1.17g, 2.94mmol)의 용액에 TFA(6.70g, 58.8mmol, 4.5㎖)를 첨가하였다. 교반을 밤새 계속하였다. 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 생성물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 10g SCX 칼럼에서 정제시켜 6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-(4-피페리딜옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(890mg, 96% 수율, 95% 순도)을 연한 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: m/z=299.0 ($M+H^+$).

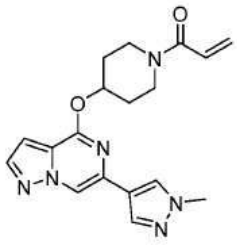
[0395] *1-[4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1-피페리딜]프로프-2-인-1-온의 합성*



[0396]

[0397] 교반하면서 RT에서 DMF(1㎖) 및 프로피올산(7.0mg, 101㎛ol, 6㎕) 중의 6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-(4-피페리딜옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(30mg, 101㎛ol)의 용액에 DIPEA(26mg, 201㎛ol, 35㎕)를 첨가하였다. 그 다음, 교반하면서 T3P(128mg, 201㎛ol, 50% 순도)를 첨가하였다. 교반을 밤새 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 Na2SO4로 건조시키고, 여과하고, 여과액을 건조 증발시켰다. 이 물질을 DMSO에 용해시키고, 시린지 필터로 여과하고, 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 50%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 1-[4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1-피페리딜]프로프-2-인-1-온(12.6mg, 95% 순도, 34% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: m/z=351.0 ($M+H^+$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 1H), 5.55-5.69 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.95-4.06 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.86 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 1H).

[0398] **실시예 2**: 1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

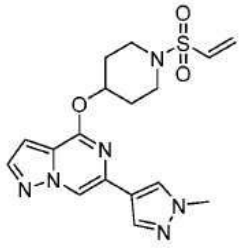


[0399]

[0400] 20㎖ 스크류 탑 바이알에 6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-(4-피페리딜옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(30mg, 101㎛ol) 및 THF(1㎖)를 충전시켰다. 그 다음, 교반하면서 아크릴로일 클로라이드(12㎕, 151㎛ol)를 첨가하였고, 그 때 우유 같은 현탁액이 즉시 형성되었다. 그 다음, 트라이에틸아민(28㎕, 201㎛ol)을 교반하면서 첨가하였다. RT에서 5분 동안 교반한 후 휘발성 물질을 증발시켰고, 백색 고체가 남았다. 이 물질을 DMSO에 용해시키고, 시린지 필터로 여과하고, 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에

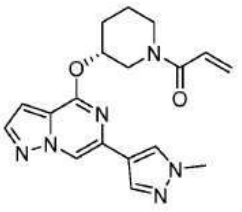
서 50%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(24.9㎎, 95% 순도, 67% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: m/z=353.0 ($M+H^+$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, *J*=1.22 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01-8.03 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 1H), 6.12 (br dd, *J* = 2.44, 16.48 Hz, 1H), 5.67-5.73 (m, 1H), 5.60 (ddd, *J* = 3.97, 7.63, 11.60 Hz, 1H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.39-3.69 (m, 2H), 1.98-2.21 (m, 2H), 1.59-1.91 (m, 2H).

[0401] **실시예 3**: 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진

[0402] 

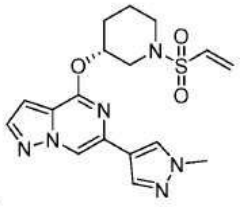
[0403] 아크릴로일 클로라이드를 2-클로로-에탄-설포닐 클로라이드로 대체한 것을 제외하고는 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진을 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 55%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(4.9㎎, 95% 순도, 12% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS: m/z = 389.0 ($M+H^+$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, *J* = 1.22 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 10.38, 16.48 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.05 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 9.77 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 17.09 Hz, 1H), 5.49 (ddd, *J* = 3.66, 7.63, 11.29 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.54 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 2H), 1.79-1.96 (m, 2H).

[0404] **실시예 4**: (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0405] 

[0406] (R)-*tert*-부틸 3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 2와 유사한 방식으로 (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 50%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(23.1㎎, 95% 순도, 67% 수율)을 백색 분말로서 제공하였다. LCMS: m/z = 353.0 ($M+H^+$). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.28-8.33 (m, 1H), 8.14-8.22 (m, 1H), 7.97-8.03 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 1H), 6.52-6.97 (m, 1H), 5.92-6.15 (m, 1H), 5.42-5.74 (m, 1H), 5.19-5.40 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59-4.27 (m, 4H), 1.47-2.22 (m, 4H).

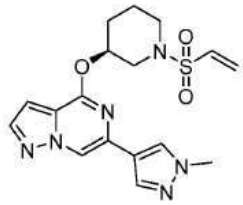
[0407] **실시예 5**: (R)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진



[0408]

[0409] (R)-*tert*-부틸 3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트로 출발한 것을 제외하고는 (R)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진을 실시예 3과 유사한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 55%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (R)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(8.9mg, 95% 순도, 22% 수율)을 백색 분말로서 제공하였다. LCMS: m/z = 389.0 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 6.78-6.88 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 6.10 Hz, 1H), 5.38 (ddd, *J* = 3.66, 7.17, 10.53 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (br dd, *J* = 3.66, 12.21 Hz, 1H), 3.46 (br d, *J* = 18.31 Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 3.36, 8.09, 11.75 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 3.66, 8.39, 12.36 Hz, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.71 (tdd, *J* = 4.04, 8.47, 17.01 Hz, 1H).

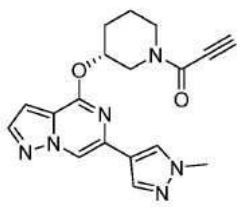
[0410] **실시예 6**: (S)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진



[0411]

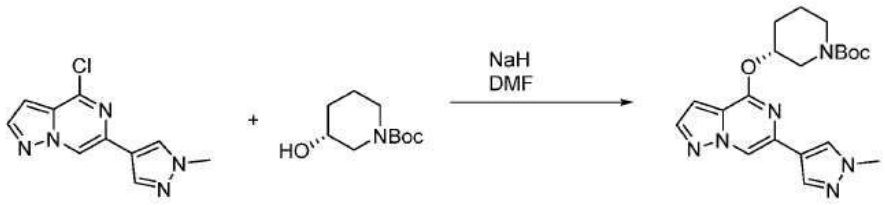
[0412] (S)-*tert*-부틸 3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트로 출발한 것을 제외하고는 (S)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진을 실시예 3과 유사한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 55%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (S)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(8.0mg, 95% 순도, 18% 수율)을 제공하였다. LCMS: m/z = 389.0 ($M+H^+$). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 6.10 Hz, 1H), 5.38 (tt, *J* = 3.59, 7.10 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (dd, *J* = 3.36, 11.90 Hz, 1H), 3.48 (br s, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 3.36, 8.09, 11.75 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 3.97, 8.24, 12.21 Hz, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H).

[0413] **실시예 7**: (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온



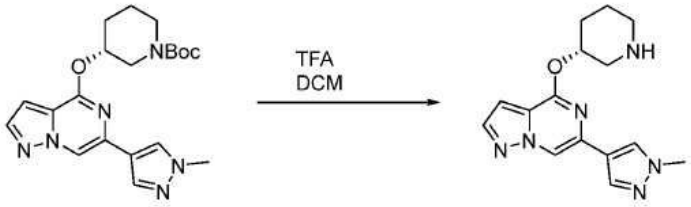
[0414]

[0415] *(R)-tert-부틸 3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시피페리딘-1-카복실레이트의 합성*

[0416] 

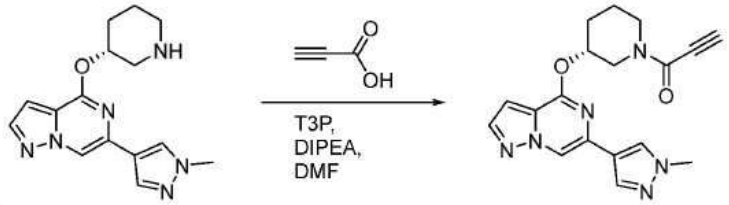
[0417] 무수 DMF(3㎖) 중의 (R)-*tert*-부틸 3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(221mg, 1.10mmol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(132mg, 3.30mmol, 60% 순도)을 교반하면서 2개의 배취로 첨가하였다. 빙욕에서 45분 동안 교반을 계속하고, 그 동안 연한 황색 현탁액이 형성되었다. 이 혼합물에 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(234mg, 1.00mmol)을 하나의 배취로서 첨가하였고, 혼합물이 즉시 갈색 주황색으로 변했다. 교반을 RT에서 밤새 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 그 다음 물을 주의 깊게 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 한번 더 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류 물질을 10g Si-SPE 칼럼(헵탄/EtOAc=1/1 중 Rt = 0.22)에서 정제시켜 (R)-*tert*-부틸 3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시피페리딘-1-카복실레이트(390mg, 88% 수율, 90% 순도)를 무색 점성 검으로서 제공하였다. LCMS: m/z = 399.0 ($M+H^+$).

[0418] *(R)-6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-(3-피페리딜옥시)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*

[0419] 

[0420] 교반하면서 RT에서 무수 DCM(3㎖) 중의 (R)-*tert*-부틸 3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시피페리딘-1-카복실레이트(390mg, 979㎛ol)의 용액에 TFA(2.23g, 19.58mmol, 1.50㎖)를 첨가하였다. RT에서 밤새 교반한 후 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 생성물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 5g SCX 칼럼에서 정제시켜 (R)-6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-(3-피페리딜옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(270mg, 88% 수율, 95% 순도)을 무색 검으로서 제공하였다. LCMS: m/z = 299.0 ($M+H^+$).

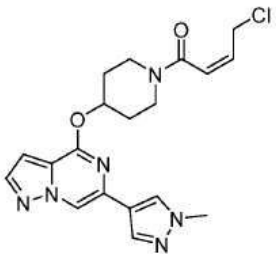
[0421] *(R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온의 합성*

[0422] 

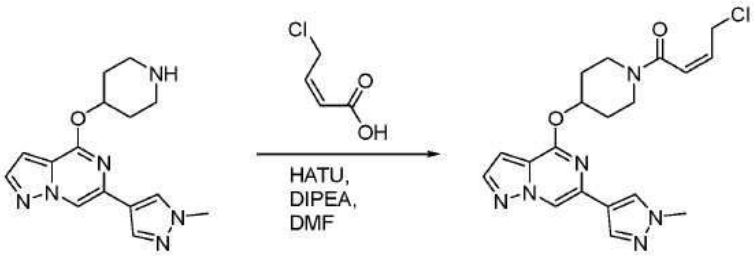
[0423] RT에서 교반하면서 DMF(1㎖) 중의 (R)-6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-(3-피페리딜옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(30mg, 101㎛ol)의 용액에 프로피올산(7.0mg, 101㎛ol, 6㎕), 그 다음 DIPEA(26mg, 201㎛ol, 35㎕)를 첨가하였다. 그 다음, 교반하면서 T3P(128mg, 201㎛ol, 50% 순도)를 첨가하였다. 교반을 RT에서 밤새 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시키고, 잔류 물질을 DMSO에 재용해시켰다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 50%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온(20.6mg, 95% 순도, 55% 수율)을 백색 분말로서 제공하였다. LCMS: m/z = 350.1 ($M+H^+$). ^1H NMR (500 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.75-8.77 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 8.00-8.27 (m, 2H), 6.76-6.77 (m, 1H), 5.26-5.49 (m, 1H), 4.13-4.61 (m, 1H), 3.90-4.33 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70-3.84 (m, 1H), 3.44-3.62 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 1H), 1.53-2.18 (m, 4H).

[0424] **실시예 8**: (Z)-4-클로로-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온

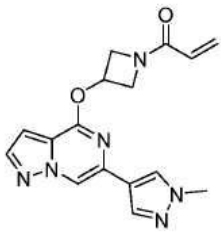
[0425] 

[0426] *(Z)-4-클로로-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온의 합성*

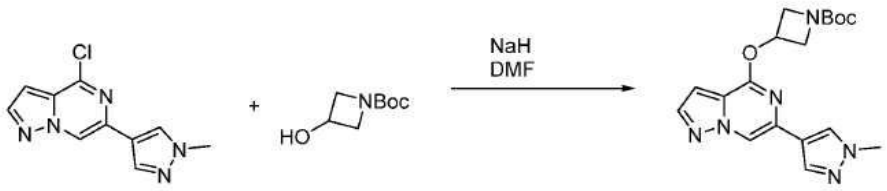
[0427] 

[0428] 20㎖ 스크류 탑 바이알에 6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-(4-피페리딜옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(30㎎, 100 μ㏖) 및 DMF(1㎖)를 충전시켰다. 그 다음, 교반하면서 (Z)-4-클로로부트-2-엔오산(15.5㎎, 120 μ㏖)을 첨가하였고, 그 때 우유 같은 현탁액이 즉시 형성되었다. 그 다음, HATU(57.7㎎, 150 μ㏖)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 5분 동안 교반하였다. 그 다음, DIPEA(35㎕, 201 μ㏖)를 교반하면서 첨가하였다. 교반을 RT에서 밤새 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시키고, 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 55%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (Z)-4-클로로-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온(17.8㎎, 95% 순도, 42% 수율)을 백색 분말로서 제공하였다. LCMS: m/z = 400.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 1.22 Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.65-6.72 (m, 1H), 5.61 (ddd, *J* = 3.66, 7.48, 11.44 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 1.22, 6.71 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.44-3.69 (m, 4H), 2.00-2.17 (m, 2H), 1.67-1.86 (m, 2H).

[0429] **실시예 9**: 1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0430] 

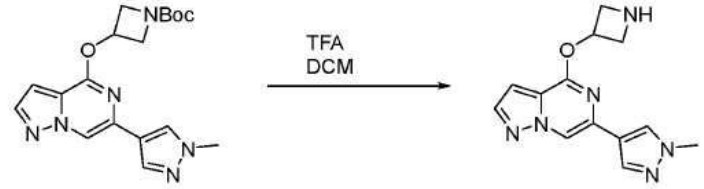
[0431] *tert*-부틸 3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제티딘-1-카복실레이트의 합성



[0432]

[0433] 무수 DMF(3㎖) 중의 *tert*-부틸 3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트(191㎎, 1.10㎜ol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(132㎎, 3.30㎜ol, 60% 순도)을 교반하면서 2개의 배취로 첨가하였다. 빙욕에서 45분 동안 교반을 계속하고, 그 동안 연한 황색 현탁액이 형성되었다. 이 혼합물에 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(234㎎, 1.00㎜ol)을 하나의 배취로서 첨가하였고, 혼합물이 즉시 주황색 갈색으로 변했다. 교반을 RT에서 밤새 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 그 다음 물을 주의 깊게 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 한번 더 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류 물질을 10g Si-SPE 칼럼(헵탄/EtOAc=1/1 중 Rt = 0.18)에서 정제시켜 *tert*-부틸 3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제티딘-1-카복실레이트(380㎎, 97% 수율, 95% 순도)를 무색 점성 검으로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 371.0.

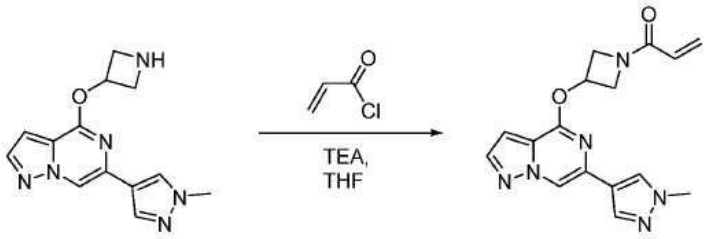
[0434] *4-(아제티딘-3-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[0435]

[0436] 교반하면서 RT에서 DCM(5㎖) 중의 *tert*-부틸 3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제티딘-1-카복실레이트(380㎎, 1.03㎜ol)의 용액에 TFA(2.34g, 20.5㎜ol, 1.57㎖)를 첨가하였다. 교반을 밤새 계속하였다. 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 생성물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 10g SCX 칼럼에서 정제시켜 4-(아제티딘-3-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(250㎎, 85% 수율, 95% 순도)을 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 271.0.

[0437] *1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

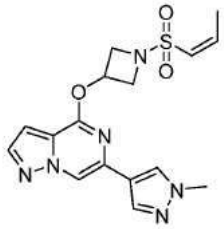


[0438]

[0439] 1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 실시예 2와 동일한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 45%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제티딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(20㎎, 95% 순도, 64% 수율)을 백색 분말로서 제공하였다. LCMS: m/z = 325.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 10.38, 17.09 Hz, 1H), 6.11-6.17 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 2.44, 10.38 Hz, 1H), 5.62 (tt, *J* = 4.27, 6.71 Hz, 1H), 4.83 (br dd, *J* = 6.71, 9.16 Hz, 1H), 4.52 (br dd, *J* = 7.02, 11.29 Hz, 1H), 4.37 (br dd, *J* = 3.66, 9.77

Hz, 1H), 4.08 (br dd, *J* = 3.66, 11.60 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

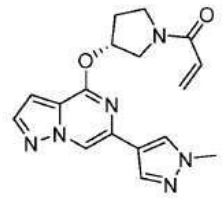
[0440] **실시예 10**: (Z)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(프로프-1-엔-1-일설포닐)아제티딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진



[0441]

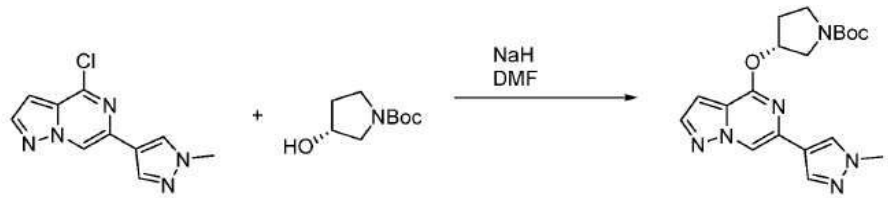
[0442] 아크릴로일 클로라이드 대신에 (Z)-프로프-1-엔-1-설포닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 (Z)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(프로프-1-엔-1-일설포닐)아제티딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진을 실시예 9와 유사한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 55%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (Z)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(프로프-1-엔-1-일설포닐)아제티딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(10㎎, 95% 순도, 28% 수율)을 베이지색 고체로서 제공하였다. LCMS: m/z = 374.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.23-8.27 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 7.98-8.04 (s, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.72-6.84 (m, 2H), 5.42-5.56 (m, 1H), 4.31-4.45 (m, 2H), 3.92-4.04 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 4.88 Hz, 3H).

[0443] **실시예 11**: (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0444]

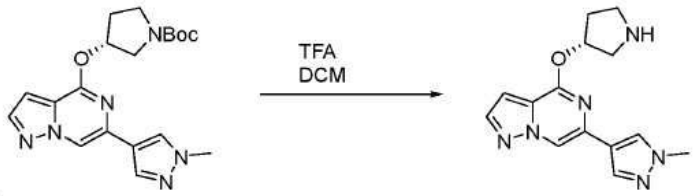
[0445] *tert*-부틸 (3R)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시피롤리딘-1-카복실레이트의 합성



[0446]

[0447] 무수 DMF(3㎖) 중의 *tert*-부틸 (3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(193㎎, 1.03㎜ol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(136㎎, 3.40㎜ol, 60% 순도)을 교반하면서 4개의 배취로 첨가하였다. 빙욕에서 45분 동안 교반을 계속하고, 그 동안 연한 황색 현탁액이 형성되었다. 이 혼합물에 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(240㎎, 1.03㎜ol)을 하나의 배취로서 첨가하였고, 혼합물이 즉시 주황색 갈색으로 변했다. 교반을 RT에서 밤새 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 그 다음 물을 주의 깊게 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 한번 더 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류 물질을 10g Si-SPE 칼럼 상에서 헵탄/EtOAc=1/1에서 정제시켜 *tert*-부틸 (3R)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시피롤리딘-1-카복실레이트(345㎎, 83% 수율, 95% 순도)를 끈적이는 무색 검으로서 제공하였고, 이것은 추가 건조 시에 끈적이는 백색 발포체로 변했다. ESI-MS (M+H)+: 395.0.

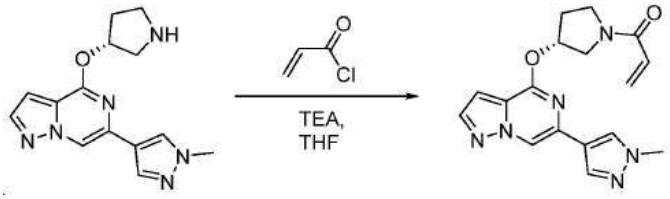
[0448] *6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-[(3R)-피롤리딘-3-일]옥시-피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[0449]

[0450] 교반하면서 RT에서 DCM(5㎖) 중의 *tert*-부틸 (3R)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시피롤리딘-1-카복실레이트(326㎎, 849㎛ol)의 용액에 TFA(1.93g, 17㎜ol, 1.30㎖)를 첨가하였다. 교반을 밤새 계속하였다. 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 생성물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 10g SCX 칼럼에서 정제시켜 6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-[(3R)-피롤리딘-3-일]옥시-피라졸로[1,5-a]피라진(230㎎, 91% 수율, 95% 순도)을 끈적이는 연한 황색 검으로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)+: 285.0.

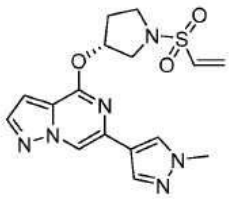
[0451] *(R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0452]

[0453] (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 실시예 2와 동일한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 45%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(27.9㎎, 95% 순도, 74% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)+: 339.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 6.84 (br d, *J* = 1.22 Hz, 1H), 6.54-6.69 (m, 1H), 6.12-6.20 (m, 1H), 5.81-5.94 (m, 1H), 5.64-5.73 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82-4.11 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.43-3.59 (m, 2H), 2.19-2.47 (m, 2H).

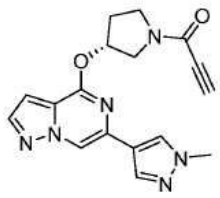
[0454] **실시예 12**: (R)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피롤리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진



[0455]

[0456] 아크릴로일 클로라이드를 2-클로로-에탄-설포닐 클로라이드로 대체한 것을 제외하고는 (R)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피롤리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진을 실시예 11과 유사한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 50%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (R)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피롤리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(6.6㎎, 95% 순도, 16% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)+: 375.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 10.38, 16.48 Hz, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 6.07-6.12 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 9.77 Hz, 1H), 5.78-5.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.39-3.75 (m, 4H), 2.20-2.39 (m, 2H).

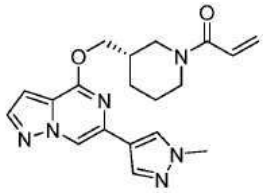
[0457] **실시예 13**: (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-인-1-온



[0458]

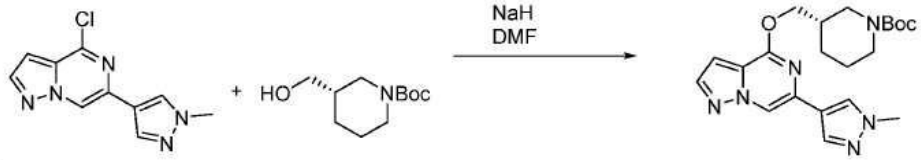
[0459] (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-인-1-온을 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 45%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-인-1-온(18.2㎎, 95% 순도, 51% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)+: 337.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77-8.81 (m, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 8.00-8.06 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 5.81-5.91 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40-3.71 (m, 3H), 2.20-2.47 (m, 2H).

[0460] **실시예 14**: (S)-1-(3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0461]

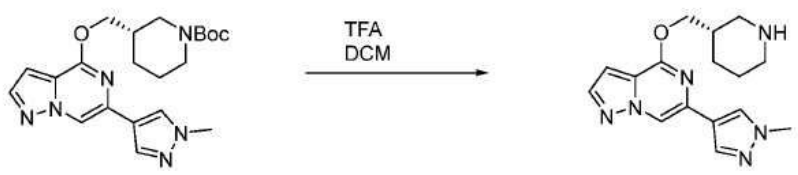
[0462] *tert-부틸 (3S)-3-[[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시메틸]피페리딘-1-카복실레이트의 합성*



[0463]

[0464] 무수 DMF(3㎖) 중의 *tert*-부틸 (3S)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트(222㎎, 1.03㎜ol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켰다. 그 다음, 수소화나트륨(136㎎, 3.40㎜ol, 60% 순도)을 교반하면서 4개의 배취로 첨가하였다. 빙욕에서 45분 동안 교반을 계속하고, 그 동안 연한 황색 현탁액이 형성되었다. 이 혼합물에 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(240㎎, 1.03㎜ol)을 하나의 배취로서 첨가하였고, 혼합물이 즉시 주황색 갈색으로 변했다. 교반을 RT에서 밤새 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 그 다음 물을 주의 깊게 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc로 한번 더 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류 물질을 10g Si-SPE 칼럼(헵탄/EtOAc=2/1 중 Rt = 0.1)에서 정제시켜 *tert*-부틸 (3S)-3-[[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시메틸]피페리딘-1-카복실레이트(386㎎, 86% 수율, 95% 순도)를 회백색 고체로서 제공하였다; ESI-MS (M+H)+: 413.0.

[0465] *6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-[[(3S)-3-피페리딜]메톡시]피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*

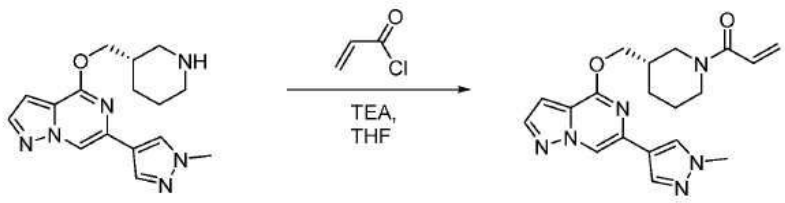


[0466]

[0467] 교반하면서 RT에서 DCM(5㎖) 중의 *tert*-부틸 (3S)-3-[[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시메틸]피페리딘-1-카복실레이트(404㎎, 978㎛ol)의 용액에 TFA(2.23g, 19.6㎜ol, 1.50㎖)를 첨가하였다. 교반을

밤새 계속하였다. 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 생성물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 10g SCX 칼럼에서 정제시켜 6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-[[(3S)-3-피페리딜]메톡시]피라졸로[1,5-a]피라진(240㎎, 75% 수율, 95% 순도)을 연한 황색 점성 검으로서 제공하였고, 이것은 추가 건조 시에 백색 발포체를 형성하였다. ESI-MS (M+H)+: 313.0.

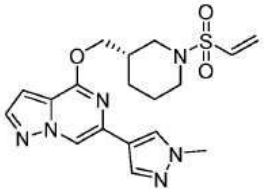
[0468] *(S)-1-(3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0469]

[0470] (S)-1-(3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 실시예 2와 동일한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 50%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (S)-1-(3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(10.6㎎, 95% 순도, 28% 수율)을 백색 분말로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)+: 367.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.77-6.84 (m, 1H), 5.96-6.10 (m, 1H), 5.54-5.67 (m, 1H), 4.41-4.50 (m, 2H), 3.90-4.13 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.89-3.29 (m, 3H), 1.88-2.07 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.35-1.57 (m, 2H).

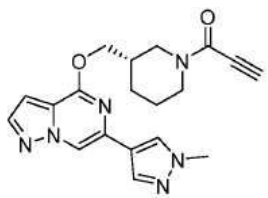
[0471] **실시예 15**: (S)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-3-일)메톡시)피라졸로[1,5-a]피라진



[0472]

[0473] 아크릴로일 클로라이드를 2-클로로-에탄-설포닐 클로라이드로 대체한 것을 제외하고는 (S)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-3-일)메톡시)피라졸로[1,5-a]피라진을 실시예 14와 유사한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters SunFire Prep C18, 5㎛, OBD, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 55%의 B(0.1% TFA 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (S)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-3-일)메톡시)피라졸로[1,5-a]피라진(8.0㎎, 95% 순도, 19% 수율)을 베이지색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)+: 403.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 3.05 Hz, 1H), 6.76-6.84 (m, 1H), 6.13 (d, *J* = 9.77 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 16.48 Hz, 1H), 4.42-4.52 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (br dd, *J* = 3.66, 11.60 Hz, 1H), 3.38-3.55 (m, 2H), 2.59-2.74 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.79 (td, *J* = 3.66, 13.43 Hz, 1H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.18-1.38 (m, 1H).

[0474] **실시예 16**: (S)-1-(3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온

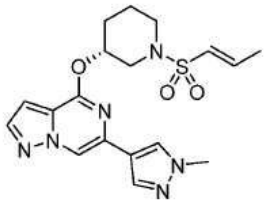


[0475]

[0476] (S)-1-(3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-인-

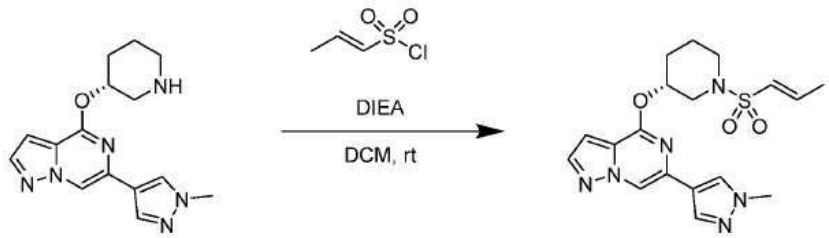
1-온을 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다. 물질을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 55%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (S)-1-(3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온(24.8㎎, 95% 순도, 68% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)+: 365.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74-8.78 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96-8.07 (m, 2H), 6.78-6.90 (m, 1H), 4.52-4.55 (m, 1H), 4.27-4.51 (m, 2H), 4.01-4.17 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 1H), 2.78-2.98 (m, 2H), 1.98-2.21 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 1H), 1.28-1.55 (m, 2H).

[0477] **실시예 17**: (*R,E*)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(프로프-1-엔-1-일설포닐)피페리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-*a*]피라진



[0478]

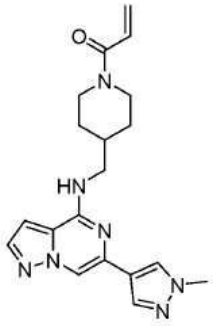
[0479] *1. (R,E)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((1-(프로프-1-엔-1-일설포닐)피페리딘-3-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[0480]

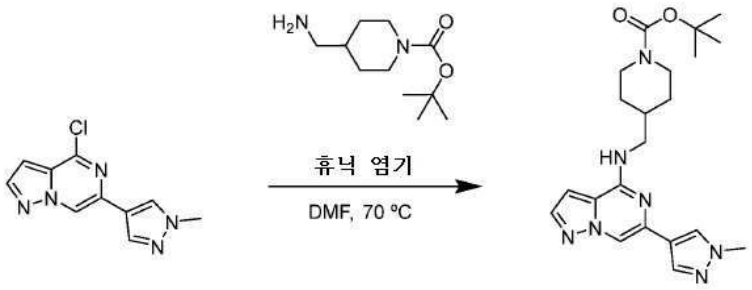
[0481] 바이알에 6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-[[(3R)-3-피페리딜]옥시]피라졸로[1,5-a]피라진(125㎎, 419㎛ol), DCM(2.1㎖), N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(162㎎, 1.26㎜ol, 220㎕) 및 (E)-프로프-1-엔-1-설포닐 클로라이드(88㎎, 628㎛ol, 66㎕)를 순서대로 첨가하였다. 바이알을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 반응물을 물로 희석시키고, 상 분리기에 통과시키고, 농축시켰다. 물질을 2.5㎖의 DMSO에 용해시키고, 시린지 필터에 통과시켰다. 물질을 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 60%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-[[(3R)-1-[(E)-프로프-1-엔일]설포닐-3-피페리딜]옥시]피라졸로[1,5-a]피라진(55㎎, 수율: 30%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 403.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99-8.06 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 1.22, 2.44 Hz, 1H), 6.61 (br d, *J* = 6.71 Hz, 1H), 6.46-6.54 (m, 1H), 5.38 (td, *J* = 3.89, 7.48 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (br dd, *J* = 3.36, 11.90 Hz, 1H), 3.12-3.28 (m, 2H), 3.05 (ddd, *J* = 3.36, 8.09, 11.75 Hz, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 2H), 1.85 (dd, *J* = 1.83, 6.71 Hz, 3H), 1.71 (ddd, *J* = 4.58, 8.55, 13.12 Hz, 2H).

[0482] **실시예 18**: 1-(4-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0483]

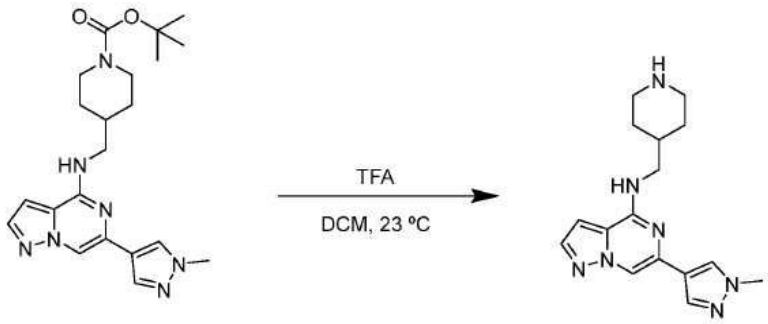
[0484] *1. tert-부틸 4-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*



[0485]

[0486] DMF(7.13㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(500㎎, 2.14㎜ol) 및 *tert*-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카복실레이트(504㎎, 2.35㎜ol, 500㎕)의 현탁액에 휴닉 염기(Hunig's base)(553㎎, 4.28㎜ol, 750㎕)를 첨가하였다. 이 반응물을 70℃까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(40g 실리카 칼럼, 구배 용리 0-100% EtOAc:헵탄)를 통해 정제시켜 *tert*-부틸 4-[[[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]아미노]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(398㎎, 수율: 45%)를 갈색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 412.2.

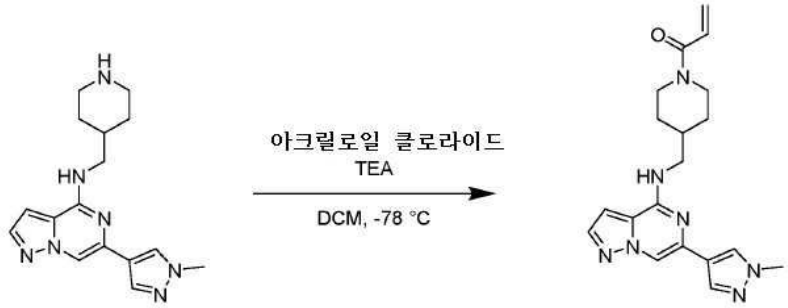
[0487] *2. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(피페리딘-4-일메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민의 합성*



[0488]

[0489] *tert*-부틸
4-[[[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]아미노]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(397㎎, 965㎛ol)를 DCM(4.8㎖)에 용해시켰다. TFA(1.10g, 9.65㎜ol, 738㎕)를 첨가하고, 이 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, DCM으로 희석시키고, 주의 깊게 포화 중탄산나트륨 용액으로 반응정지시켰다. 수성층을 DCM으로 2회 세척하고, 그 다음 포화 수산화암모늄으로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트층을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-(1-메틸피라졸-4-일)-N-(4-피페리딜메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민(300㎎, 수율: 100%)을 연황색 오일성 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 312.1.

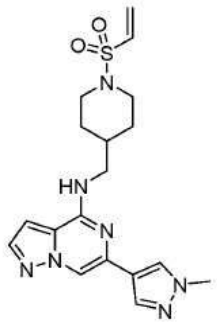
[0490] *3. 1-(4-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0491]

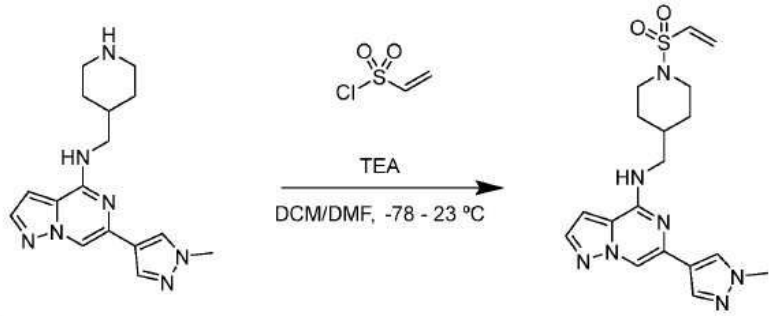
[0492] 6-(1-메틸피라졸-4-일)-N-(4-피페리딜메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민(75㎎, 241㎛ol)을 함유하는 바이알에 DCM(2.4㎖) 및 TEA(73㎎, 725㎛ol, 100㎕)를 첨가하고, 이것을 그 다음 드라이아이스/아세톤 욕에 10분 동안 넣었다. 이 용액에 아크릴로일 클로라이드(28㎎, 313㎛ol, 26㎕)를 적가하였다. 이 반응물을 10분 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 희석시키고, 상 분리기에 통과시켰다. 수성층을 DCM으로 추출하고, 합한 유기층을 농축시키고, DMSO에 용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 35%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 1-[4-[[[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]아미노]메틸]-1-피페리딜]프로프-2-엔-1-온(35㎎, 수율: 39%)을 황색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 366.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 7.64 (br t, *J* = 5.49 Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 6.80 (br dd, *J* = 10.68, 16.79 Hz, 1H), 6.07 (br dd, *J* = 2.44, 17.09 Hz, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 4.42 (br d, *J* = 12.21 Hz, 1H), 4.06 (br d, *J* = 12.82 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 3.97, 7.17, 10.83 Hz, 2H), 1.81 (br d, *J* = 13.43 Hz, 2H), 1.06-1.22 (m, 2H).

[0493] **실시예 19**: 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-4-일)메틸)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-아민



[0494]

[0495] *1. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-4-일)메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민의 합성*

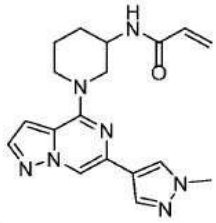


[0496]

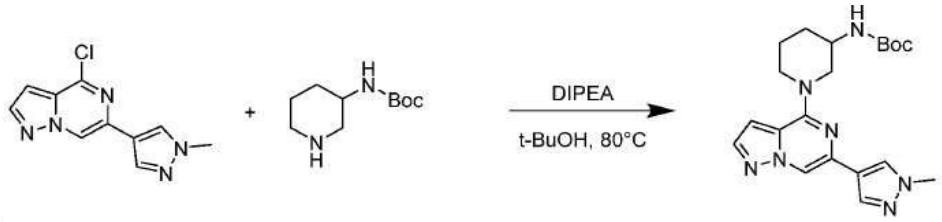
[0497] 6-(1-메틸피라졸-4-일)-N-(4-피페리딜메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민(75㎎, 241㎛ol)을 함유하는 바이알에 DCM(2.4㎖), DMF(200㎕) 및 TEA(73㎎, 725㎛ol, 100㎕)를 첨가하고, 이것을 그 다음 드라이아이스/아세톤 욕에 10분 동안 넣었다. 이 용액에 에탄설포닐 클로라이드(40㎎, 313㎛ol, 28㎕)를 적가하였다. 이 반응물을 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 이 반응물을 물로 희석시키고, 상 분리기에 통과시켰다. 수성층을 DCM으로 추

출하고, 합한 유기층을 농축시키고, DMSO에 용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 40%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 6-(1-메틸피라졸-4-일)-N-[(1-바이닐설포닐-4-피페리딜)메틸]피라졸로-[1,5-a]피라진-4-아민(19㎎, 수율: 20%)을 황색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 402.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.66 (br t, *J* = 5.80 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.78 (dd, *J* = 9.77, 16.48 Hz, 1H), 6.06-6.15 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (br d, *J* = 11.60 Hz, 2H), 2.57-2.65 (m, 4H), 1.85 (br d, *J* = 11.60 Hz, 3H), 1.25-1.35 (m, 2H).

[0498] **실시예 20**: N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]프로프-2-엔아마이드

[0499] 

[0500] *tert*-부틸 N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]카바메이트의 합성



[0501]

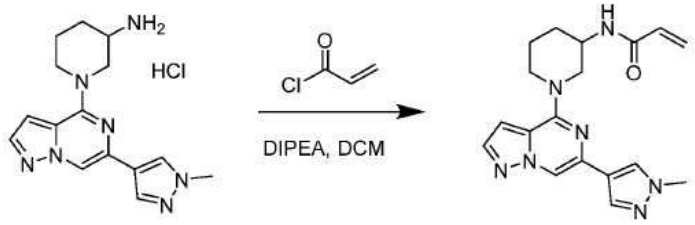
[0502] t-BuOH(5.1㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(300㎎, 1.28㎜ol)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(249㎎, 1.93㎜ol, 336㎕) 및 *tert*-부틸 N-(3-피페리딜)카바메이트(264㎎, 1.32㎜ol)를 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시키고, 조 물질로서 취하였고, 100% 수율이라고 가정하였다. LCMS m/z = 398.0. (M+H)+.

[0503] *1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 합성*

[0504]

[0505] 다이옥산(6.4㎖) 중의 *tert*-부틸 N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]카바메이트(509㎎, 1.28㎜ol)의 용액에 HCl(4M, 1.92㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 부수고, 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 고체를 공기 건조시켜 1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(500㎎, 94% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. 고체는 80% 순도인 것으로 추정되었다.

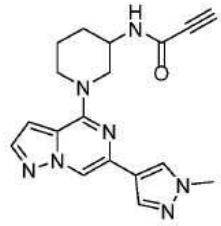
[0506] *N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]프로프-2-엔아마이드*



[0507]

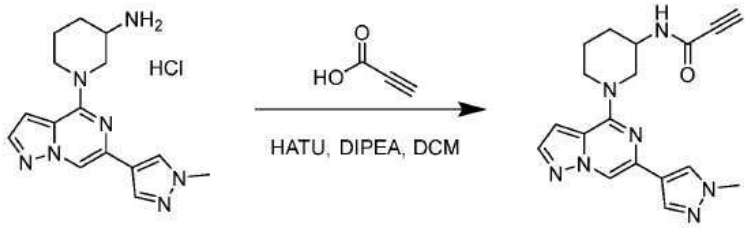
[0508] DCM(1.8㎖) 중의 1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(75 ㎎, 180 μ㏖)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(93㎎, 719 μ㏖, 126㎕) 및 프로프-2-엔오일 클로라이드(18㎎, 198 μ㏖, 16㎕)를 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시키고, 역상 정제(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중 5%에서 45%까지의 아세토나이트릴; 유량: 30㎖/분)를 통해 정제시켜 30.5㎎(49% 수율)을 제공하였다. LCMS m/z = 352.2 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 - 1.30 (m, 1 H) 1.53 - 1.69 (m, 2 H) 1.81 - 2.01 (m, 2 H) 3.06 (dd, *J* = 12.82, 9.77 Hz, 1 H) 3.23 - 3.27 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.91 - 3.97 (m, 1 H) 4.22 - 4.47 (m, 2 H) 5.57 - 5.66 (m, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 6.23 - 6.34 (m, 1 H) 7.06 (d, *J* = 2.44 Hz, 1 H) 7.89 - 8.03 (m, 1 H) 8.19 - 8.27 (m, 2 H) 8.40 - 8.53 (m, 1 H).

[0509] **실시예 21**: N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]프로프-2-인아마이드



[0510]

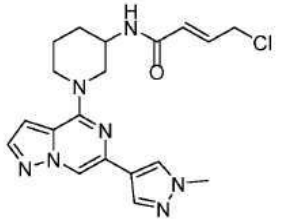
[0511] *N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]프로프-2-인아마이드의 합성*



[0512]

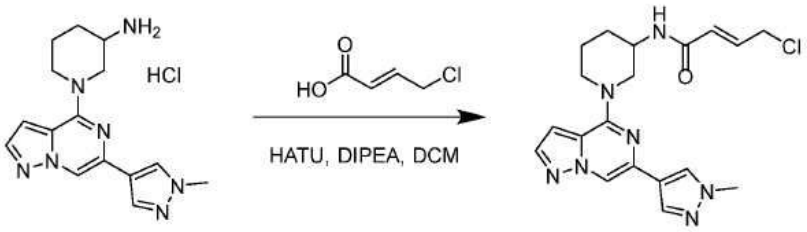
[0513] DCM(1.5㎖) 중의 1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(75 ㎎, 180 μ㏖)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(86㎎, 669 μ㏖, 117㎕) 및 HATU(68㎎, 178 μ㏖)을 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 그 다음 그것에 프로프-2-인오산(15㎎, 216 μ㏖, 13㎕)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시키고, 역상 정제(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중 5%에서 45%까지의 아세토나이트릴; 유량: 30㎖/분)를 통해 정제시켜 14.8㎎(24% 수율)을 제공하였다. LCMS m/z = 350.1 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 - 1.43 (m, 1 H) 1.51 - 1.68 (m, 2 H) 1.78 - 1.99 (m, 2 H) 3.04 (dd, *J* = 12.82, 9.16 Hz, 1 H) 3.18 - 3.26 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.90 - 3.99 (m, 1 H) 4.22 - 4.41 (m, 2 H) 6.96 (d, *J* = 1.83 Hz, 1 H) 7.90 - 8.07 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.44 - 8.56 (m, 1 H) 8.92 (d, *J* = 7.32 Hz, 1 H). 1개의 양성자 신호가 중수소화된 용매에 잔류하는 물에 의해서 가려진다.

[0514] **실시예 22**: 4-클로로-N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]부트-2-엔아마이드



[0515]

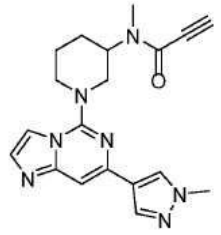
[0516] *4-클로로-N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]부트-2-엔아마이드의 합성*



[0517]

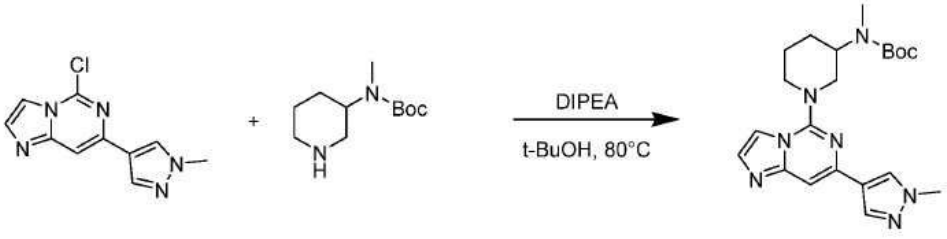
[0518] DCM(1.5㎖) 중의 1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(75㎎, 180㎛ol)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(86㎎, 669㎛ol, 117㎕) 및 HATU(68㎎, 178㎛ol)을 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 그 다음 그것에 4-클로로부트-2-엔오산(26㎎, 216㎛ol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시키고, 역상 정제(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중 5%에서 55%까지의 아세토나이트릴; 유량: 30㎖/분)를 통해 정제시켜 5.7㎎(8% 수율)을 제공하였다. LCMS m/z = 400.2 (M+H)+. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 - 8.43 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 6.75 (td, *J* = 6.1, 14.6 Hz, 1H), 6.31 - 6.19 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 1.2, 6.1 Hz, 3H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.86 (br d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 1H).

[0519] **실시예 23**: N-메틸-N-[1-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]-3-피페리딜]프로프-2-인아마이드



[0520]

[0521] *tert-부틸 N-메틸-N-[1-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]-3-피페리딜]카바메이트의 합성*



[0522]

[0523] *t*-BuOH(8.6㎖)의 5-클로로-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘(1.00g, 4.28㎜ol)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(830㎎, 6.42㎜ol, 1.1㎖) 및 *tert*-부틸 N-메틸-N-(3-피페리딜)카바메이트(945㎎, 4.41㎜ol)를 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시키고, 조 물질로서

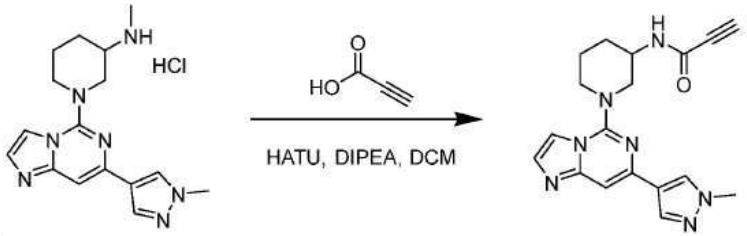
취하였고, 100% 수율이라고 가정하였다. LCMS m/z = 412.0 (M+H)+.

[0524] *N-메틸-1-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 합성*

[0525]

[0526] 다이옥산(8.56㎖) 중의 *tert*-부틸 N-메틸-N-[1-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]-3-피페리딜]카바메이트(1.76g, 4.28mmol)의 용액에 HCl(4M, 6.42㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 밤새 부수고, 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 고체를 공기 건조시켜 N-메틸-1-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(1.94g, 3.90mmol, 91% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. 고체는 70% 순도인 것으로 추정되었다. LCMS m/z = 312.1 (M+H)+.

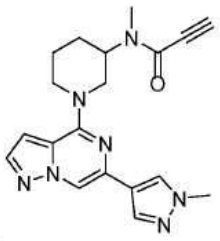
[0527] *N-메틸-N-[1-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]-3-피페리딜]프로프-2-인아마이드의 합성*



[0528]

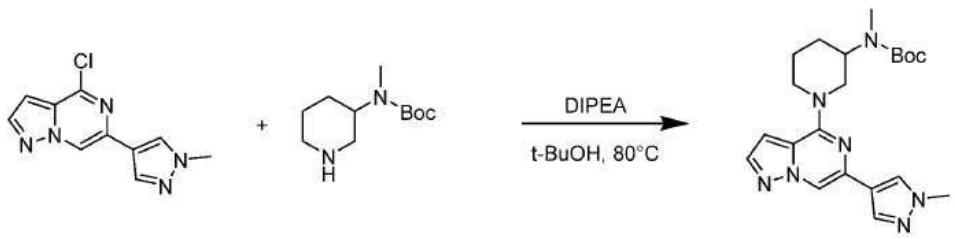
[0529] DCM(1㎖) 중의 N-메틸-1-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(100mg, 201μmol)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(130mg, 1.01mmol, 176㎕), 프로프-2-인오산(18mg, 262μmol, 16㎕)을 순서대로 첨가하였다. 그 다음 바이알에 HATU(100mg, 262μmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시키고, 역상 정제(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5에서 45% 아세토나이트릴; 유량: 30㎖/분)를 통해 정제시켜 33.4mg(46% 수율)을 제공하였다. LCMS m/z = 364.3 (M+H)+.

[0530] **실시예 24**: N-메틸-N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]프로프-2-인아마이드



[0531]

[0532] *tert*-부틸 N-메틸-N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]카바메이트의 합성



[0533]

[0534] *t*-BuOH(3.42㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(400mg, 1.71mmol)의 용액에 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(332mg, 2.57mmol, 448㎕) 및 *tert*-부틸

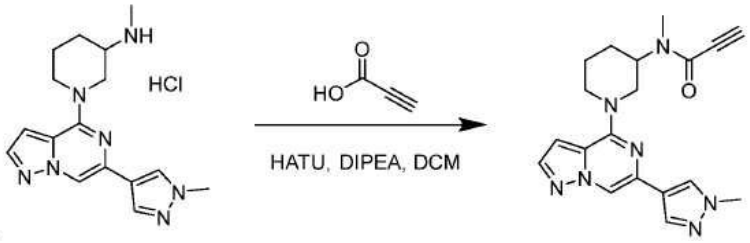
N-메틸-N-(3-피페리딜)카바메이트(378mg, 1.76mmol)를 순서대로 첨가하였다. 바이알을 80℃에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시키고, 조 물질로서 취하였고, 100% 수율이라고 가정하였다. LCMS m/z = 412.1 (M+H)+.

[0535] *N-메틸-1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 합성*

[0536]

[0537] 다이옥산(8.6mℓ) 중의 *tert*-부틸 N-메틸-N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]카바메이트(704mg, 1.71mmol)의 용액에 HCl(4M, 2.57mℓ)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 밤새 부수고, 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 고체를 공기 건조시켜 N-메틸-1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(651mg, 88% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. 고체는 80% 순도인 것으로 추정되었다. LCMS m/z = 312.1 (M+H)+.

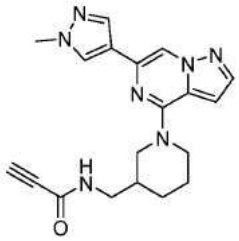
[0538] *N-메틸-N-[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]프로프-2-인아마이드의 합성*



[0539]

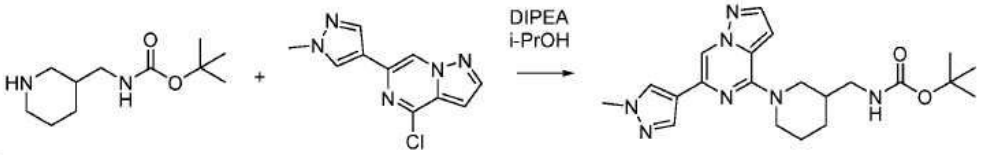
[0540] DCM(1mℓ) 중의 1 N-메틸-1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(100mg, 230μmol)의 용액에 프로프-2-인오산(21mg, 299μmol, 18μℓ), N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(86mg, 669μmol, 117μℓ) 및 HATU(114mg, 299μmol)을 순서대로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시키고, 역상 정제(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19×100mm; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5에서 50% 아세토나이트릴; 유량: 30mℓ/분)를 통해 1.9mg(2% 수율)을 제공하였다. LCMS m/z = 364.2 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 - 1.75 (m, 1 H) 1.78 - 2.05 (m, 4 H) 2.90 (s, 2 H), 2.99 - 3.11 (m, 1 H) 3.14 - 3.18 (m, 1 H) 3.87 (d, *J* = 1.83 Hz, 3 H) 4.29 - 4.56 (m, 4 H) 6.95 (d, *J* = 2.44 Hz, 1 H) 7.90 - 8.04 (m, 2 H) 8.17 (d, *J* = 17.70 Hz, 1 H) 8.46 - 8.59 (m, 1 H).

[0541] **실시예 25**: N-((1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)피페리딘-3-일)메틸)프로피올아마이드



[0542]

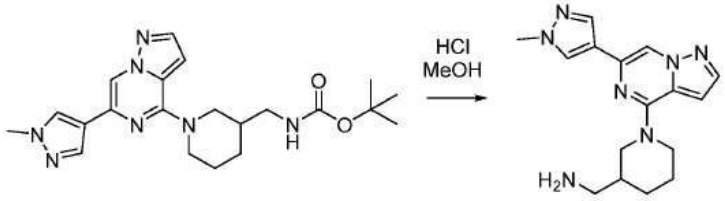
[0543] *tert*-부틸 N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]메틸]카바메이트의 합성



[0544]

[0545] 아이소프로판올(4㎖) 중의 *tert*-부틸 N-(3-피페리딜메틸)카바메이트(229㎎, 1.07㎜ol), 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(250㎎, 1.07㎜ol) 및 DIPEA(277㎎, 2.14㎜ol, 374㎕)의 현탁액을 17시간 동안 환류 가열시켰다. 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 취하고, 물, 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0-100% EtOAc)로 정제시켰다. *tert*-부틸 N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]메틸]카바메이트(379㎎, 86% 수율)를 연한 황색 고체로서 얻었다. LCMS: m/z = 412.3 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.82 - 7.96 (m, 3 H), 6.69 (br s, 1 H), 4.81 (br s, 1 H), 4.38 (br d, *J* = 13.4 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.29 (br t, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.15 (br s, 2 H), 3.09 (br dd, *J* = 12.8, 9.8 Hz, 1 H), 1.95 (br d, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 1.87 (dt, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 1 H), 1.68 - 1.78 (m, 1 H), 1.45 - 1.53 (m, 9 H), 1.33 - 1.42 (m, 1 H).

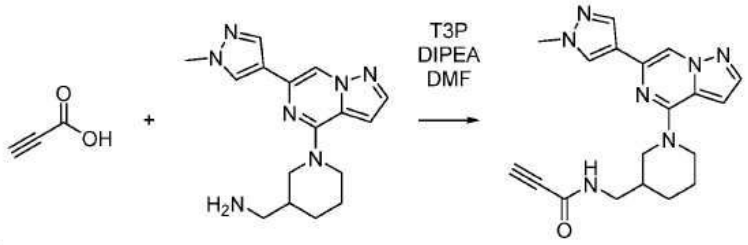
[0546] *[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-3-피페리딜]메탄아민(하이드로클로라이드)의 합성*



[0547]

[0548] 무수 메탄올(1㎖) 중의 *tert*-부틸 N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-3-피페리딜]메틸]카바메이트(150㎎, 365㎛ol)의 용액을 염화수소산(다이옥산 중의 4M 용액, 1㎖)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시켰다. [1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-4-일]-3-피페리딜]메탄아민 하이드로클로라이드을 회백색 고체로서 얻었다. LCMS: m/z = 312.3 (M+H)+.

[0549] *N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]메틸]프로프-2-인아마이드의 합성*

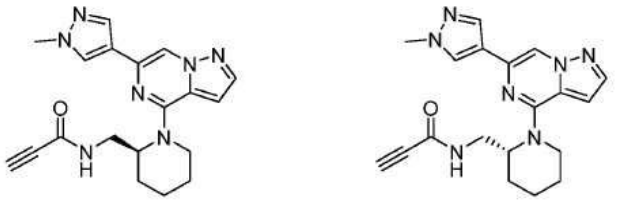


[0550]

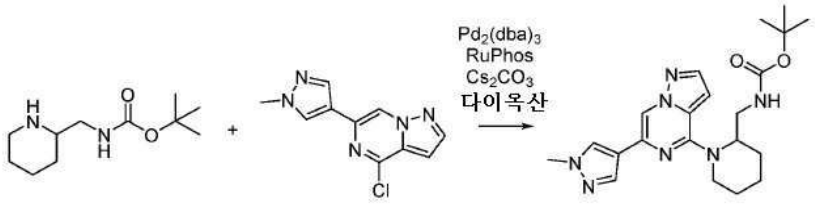
[0551] 질소 분위기 하에서 0℃에서 무수 DMF(1㎖) 중의 조물질 [1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]메탄아민 하이드로클로라이드(50㎎, 161㎛ol)의 현탁액에 DIPEA(62㎎, 482㎛ol, 84㎕), 그 다음 프로프-2-인오산(17㎎, 241㎛ol, 15㎕) 및 T3P(204㎎, 321㎛ol, 217㎕, DMF 중의 50%)를 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 1시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 반응정지시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제시켰다. N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-3-피페리딜]메틸]프로프-2-인아마이드(42.8㎎, 66% 수율, 90% 순도)를 오렌지색 오일로서 얻었다. LCMS: m/z = 364.2 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.07 (s, 1 H), 7.83 - 7.88 (m, 2 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H), 6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.45 (br s, 1

H), 4.16 - 4.25 (m, 2 H), 3.94 - 3.98 (m, 3 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.35 - 3.44 (m, 1 H), 3.28 - 3.35 (m, 1 H), 3.20 - 3.27 (m, 1 H), 2.80 - 2.84 (m, 1 H), 2.08 (quind, *J* = 9.0, 9.0, 9.0, 9.0, 3.7 Hz, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H), 1.78 - 1.86 (m, 1 H), 1.61 - 1.78 (m, 1 H), 1.38 - 1.50 (m, 1 H).

[0552] **실시예 26**: (S)-N-((1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)피페리딘-2-일)메틸)프로피올아마이드 및 (R)-N-((1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)피페리딘-2-일)메틸)프로피올아마이드

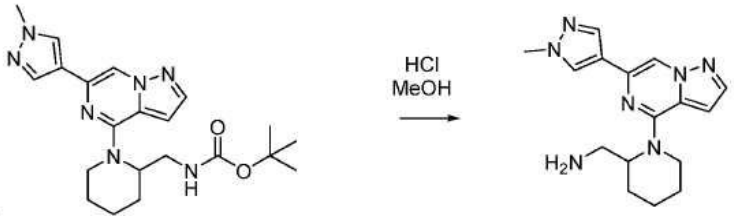
[0553] 

[0554] *tert*-부틸 N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메틸]카바메이트의 합성

[0555] 

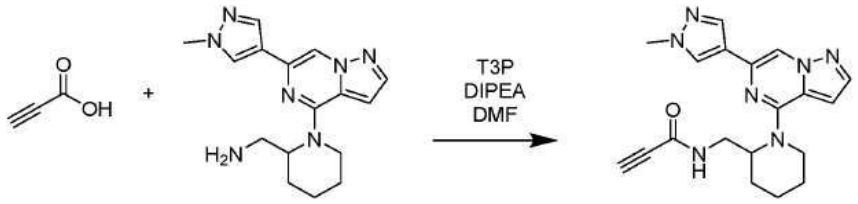
[0556] 다이옥산(5㎖) 중의 *tert*-부틸 N-(2-피페리딜메틸)카바메이트(302㎎, 1.41㎜ol), 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(300㎎, 1.28㎜ol) 및 탄산세슘(1.25g, 3.84㎜ol)의 현탁액애 질소를 5분 동안 분사하였다. RuPhos(119㎎, 256㎛ol) 및 $Pd_2(dba)_3$(117㎎, 128㎛ol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 추가의 *tert*-부틸 N-(2-피페리딜메틸)카바메이트(302㎎, 1.41㎜ol), RuPhos(119㎎, 256㎛ol) 및 $Pd_2(dba)_3$(117㎎, 128㎛ol)를 첨가하고, 가열을 추가로 24시간 동안 계속하였다. 그 다음 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, EtOAc로 헹구면서 셀라이트로 여과하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0-100% EtOAc)로 정제시켰다. *tert*-부틸 N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메틸]카바메이트(267㎎, 51% 수율)를 황색 발포체로서 얻었다. LCMS: m/z = 412.3 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.82 - 7.95 (m, 3 H), 6.69 (br s, 1 H), 5.96 (br s, 1 H), 4.90 (br s, 1 H), 4.29 - 4.42 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.85 (br t, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 3.35 (br d, *J* = 13.6 Hz, 2 H), 1.71 - 1.92 (m, 6 H), 1.35 (s, 9 H).

[0557] *[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메탄아민(하이드로클로라이드)의 합성*

[0558] 

[0559] 무수 메탄올(1㎖) 중의 *tert*-부틸 N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메틸]카바메이트(150㎎, 365㎛ol)의 현탁액을 염화수소산(다이옥산 중의 4M 용액, 1㎖)으로 처리하고, 생성된 용액을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 형성된 고체 및 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 직접 사용하였다. [1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메탄아민 하이드로클로라이드를 연한 황색 고체로서 얻었다. 정량적인 수율로 추정하였다. LCMS: m/z = 312.2 (M+H)+.

[0560] *N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메틸]프로프-2-인아마이드의 합성*

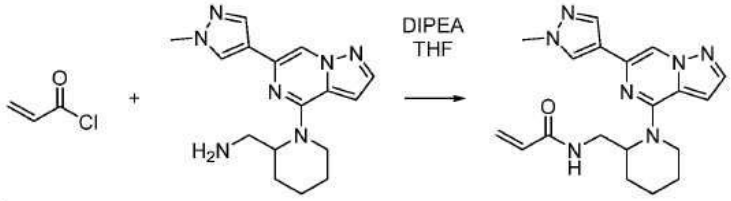


[0561]

[0562] 0℃에서 질소 분위기 하에서 무수 DMF(1㎖) 중의 조물질 [1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메탄아민 하이드로클로라이드(50㎎, 161㎛ol)의 현탁액에 DIPEA(62㎎, 482㎛ol, 84㎕), 그 다음 프로프-2-인오산(17㎎, 241㎛ol, 15㎕) 및 T3P(204㎎, 321㎛ol, 217㎕, DMF 중의 50%)를 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 1시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 반응정지시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제시키고, 생성물을 추가로 분취용 TLC(DCM 중의 7% MeOH)로 정제시켰다. N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메틸]프로프-2-인아마이드(20㎎, 33% 수율, 95% 순도)를 갈색 고체로서 얻었다. LCMS: m/z = 364.2 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.56 (br s, 1 H), 8.07 - 8.14 (m, 1 H), 7.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.84 (s, 2 H), 6.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 4.90 - 5.02 (m, 1 H), 4.31 (br d, *J* = 13.8 Hz, 1 H), 4.05 - 4.19 (m, 1 H), 3.92 - 4.00 (m, 3 H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.36 (br s, 1 H), 2.54 (s, 1 H), 1.73 - 1.96 (m, 6 H).

[0563] 카이럴 SFC 정제(CHIRALPAK AD-H 30×250㎜, 5um 칼럼; 방법: 30% MeOH, 개질제 없음, CO_2(유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃))는 거울상이성질체 E1(제1 용리 피크로서, 7.9㎎, 100% ee), Rf=3.76분 및 거울상이성질체 E2(제2 용리 피크로서, 7.8㎎, 95.90% ee), Rf=4.43분을 제공하였다.

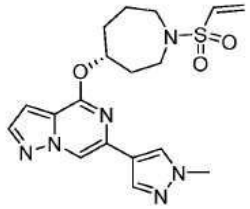
[0564] **실시예 27**: N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메틸]프로프-2-엔아마이드



[0565]

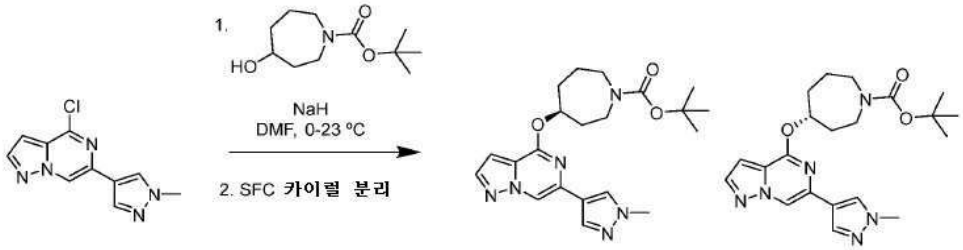
[0566] 질소 하에서 0℃에서 무수 THF(1㎖) 중의 조물질 [1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메탄아민 하이드로클로라이드(60㎎, 193㎛ol)의 현탁액에 DIPEA(75㎎, 578㎛ol, 101㎕), 그 다음 프로프-2-엔오일 클로라이드(26㎎, 289㎛ol, 24㎕)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 반응정지시키고,, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제시키고, 분취용 TLC(93:7 DCM/MeOH)로 추가로 정제시켰다. N-[[1-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]-2-피페리딜]메틸]프로프-2-엔아마이드(13.2㎎,18% 수율, 95% 순도)을 갈색 발포체로서 얻었다. LCMS: m/z = 366.1 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.86 - 7.90 (m, 1 H), 7.83 - 7.86 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.70-7.90 (br s, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.08 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1 H), 5.79 (dd, *J* = 17.1, 10.3 Hz, 1 H), 5.43 (dd, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 4.27 - 4.40 (m, 1 H), 4.08 - 4.22 (m, 1 H), 3.93 - 4.00 (m, 3 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.28 - 3.44 (m, 1 H), 1.72 - 1.96 (m, 6 H).

[0567] **실시예 28**: (*R*)-6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)아제판-4-일)옥시)피라졸로[1,5-*a*]피라진



[0568]

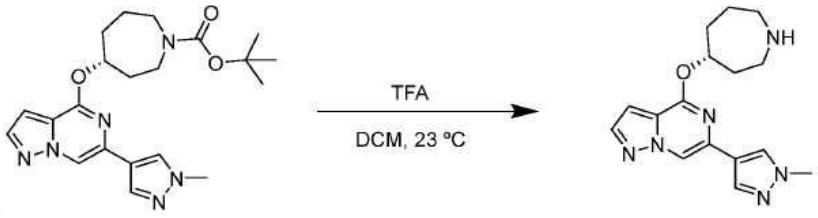
[0569] *1. tert-부틸 (R)-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성*



[0570]

[0571] 무수 DMF(10㎖) 중의 *tert*-부틸 4-하이드록시아제판-1-카복실레이트(710㎎, 3.30㎜ol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켰다 그 다음, 수소화나트륨(396㎎, 9.90㎜ol, 60% 순도)을 교반하면서 4개의 배취로 첨가하였다. 빙욕에서 45분 동안 교반을 계속하고, 그 동안 연한 황색 현탁액이 형성되었다. 이 혼합물에 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(700㎎, 3.00㎜ol)을 하나의 배취로서 첨가하였다. 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 그 다음 물을 주의 깊게 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 상을 분리시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트로 1회 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류 물질을 10g 실리카 칼럼에서 50% 헵탄/에틸 아세테이트로 정제시켜 *tert*-부틸 4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(1.30g, 수율: 95%)를 끈적이는 연황색 검으로서 제공하였다. 라세미체 물질을 카이럴 SFC 정제(CHIRALPAK AD-H 30×250㎜, 5um, 0.1% DEA를 함유한 25% IPA, CO_2, 유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 60psi, 칼럼 온도 40℃)로 분할시켜 (*S*)-*tert*-부틸 4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(제1 용리 피크)(389㎎, 수율: 63%) 및 (*R*)-*tert*-부틸 4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(제2 용리 피크)(407㎎, 수율: 66%)를 회백색 고체로서 제공하였다. 이러한 2개의 피크에서 생성물의 절대 입체화학을 상업적으로 입수 가능한 카이럴 *tert*-부틸 (4*S*)-하이드록시아제판-1-카복실레이트를 사용하여 확인하여 분석 데이터가 제1 용리 피크에 배정된 화합물을 합성하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 413.2.

[0572] *2. (R)-4-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*

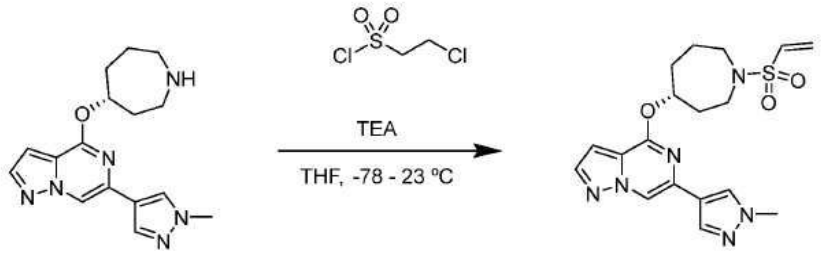


[0573]

[0574] 교반하면서 실온에서 DCM(3㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(407㎎, 987㎛ol)의 용액에 TFA(2.25g, 19.7㎜ol, 1.51㎖)를 첨가한다. 밤새 교반한 후 혼합물을 MeOH에 용해시키고, 목적하는 생성물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 5g SCX 칼럼에서 정제시켜 4-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(250㎎, 수율: 77% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 313.2.

[0575] *3. (R)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-4-일)메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민의*

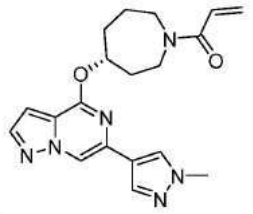
합성



[0576]

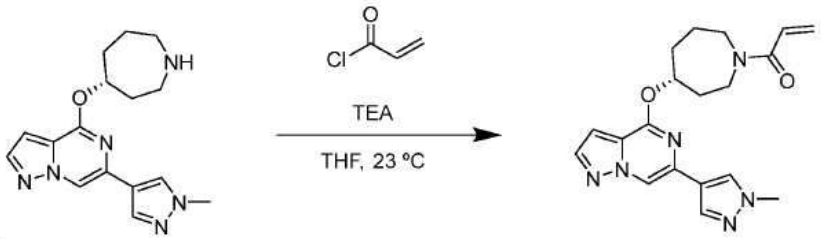
[0577] THF(1㎖) 중의 (4R)-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(30㎎, 96㎛ol)의 용액에 2-클로로에탄설포닐 클로라이드(31㎎, 192㎛ol, 20㎕)를 첨가하였고, 그 때 침전이 즉시 발생하였다. 그 다음, 교반하면서 실온에서 TEA(39㎎, 384㎛ol, 53㎕)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류 물질을 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 60%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*R*)-6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-(1-바이닐설포닐아제판-4-일)옥시-피라졸로[1,5-a]피라진(11㎎, 수율: 26%)을 황색 오일로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 403.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 6.79-6.94 (m, 2H), 6.05-6.11 (m, 2H), 5.57 (tt, *J* = 3.66, 7.63 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40-3.67 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 3H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 1H).

[0578] **실시예 29**: (*R*)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0579]

[0580] *1. (R)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

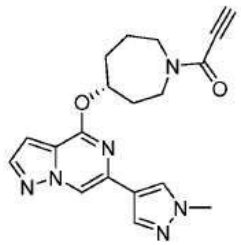


[0581]

[0582] THF(1㎖) 중의 (4R)-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(30㎎, 96㎛ol)의 용액에 프로프-2-엔오일 클로라이드(17㎎, 192㎛ol, 16㎕)를 첨가하였고, 그 때 침전이 즉시 발생하였다. 그 다음, 교반하면서 실온에서 TEA(19㎎, 192㎛ol, 27㎕)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류 물질을 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 50%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*R*)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(9㎎, 수율: 23%)을 투명한 오일로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 367.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 18.92 Hz, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 6.76-6.87 (m, 2H), 6.18 (ddd, *J* = 2.44, 3.66, 16.48 Hz, 1H), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.45-5.58 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.83 Hz, 3H), 3.56-3.79 (m, 4H), 2.71-2.92 (m, 1H),

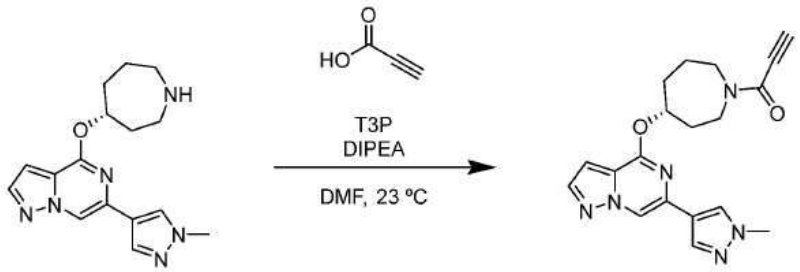
2.17-2.26 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 1H).

[0583] **실시예 30**: (*R*)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온



[0584]

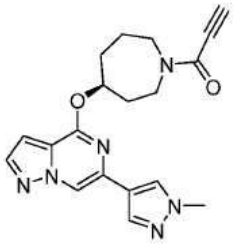
[0585] *1. (R)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온의 합성*



[0586]

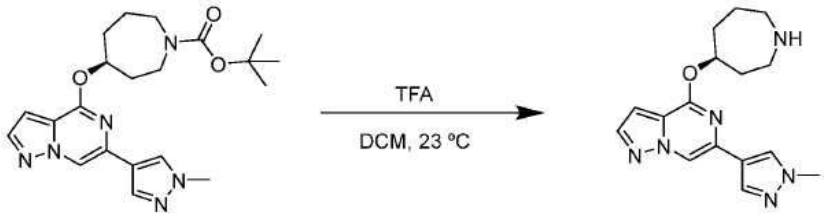
[0587] 교반하면서 실온에서 DMF(1㎖) 중의 (4R)-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(30㎎, 96㎛ol)의 용액에 프로피올산(13㎎, 192㎛ol, 12㎕), 그 다음 DIPEA(25㎎, 192㎛ol, 34㎕)를 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, T3P(122㎎, 192㎛ol, 50% 순도)를 교반하면서 적가하였다. 실온에서 추가로 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류하는 백색 고체를 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 55%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*R*)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온(24㎎, 수율: 48%)을 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 365.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70-8.81 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 3.66 Hz, 1H), 7.95-8.08 (m, 2H), 6.74-6.88 (m, 1H), 5.45-5.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.84 (m, 2H), 3.48-3.66 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.85-2.09 (m, 4H), 1.67-1.84 (m, 1H).

[0588] **실시예 31**: (*S*)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온



[0589]

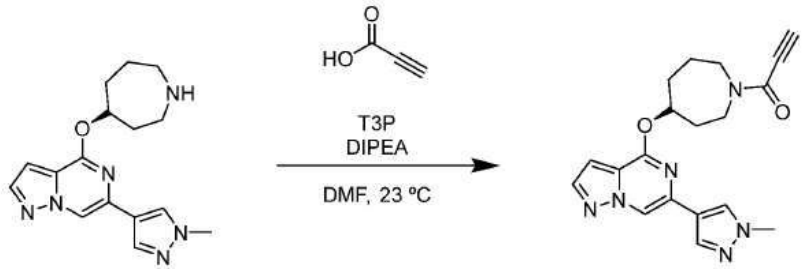
[0590] *1. (S)-4-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[0591]

[0592] 교반하면서 실온에서 DCM(3㎖) 중의 *tert*-부틸 (4*S*)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(389㎎, 944㎛ol)의 용액에 TFA(2.15g, 18.9㎜ol, 1.44㎖)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후 혼합물을 MeOH에 용해시키고, 목적하는 생성물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 5g SCX 칼럼에서 정제시켜 4-[(4*S*)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(170㎎, 수율: 55%)을 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 313.2.

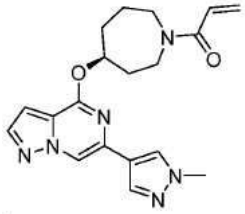
[0593] *2. (S)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온의 합성*



[0594]

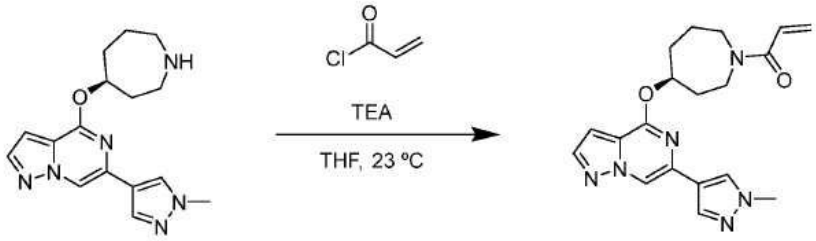
[0595] 교반하면서 실온에서 DMF(1㎖) 중의 (4S)-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(30㎎, 96㎛ol)의 용액에 프로피올산(13㎎, 192㎛ol, 12㎕), 그 다음 DIPEA(25㎎, 192㎛ol, 34㎕)를 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, T3P(122㎎, 192㎛ol, 50% 순도)를 교반하면서 적가하였다. 실온에서 추가로 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류하는 백색 고체를 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 55%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*S*)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온(18㎎, 수율: 48%)을 황색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 365.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, *J* = 3.05 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 3.66 Hz, 1H), 7.98-8.05 (m, 2H), 6.79-6.87 (m, 1H), 5.46-5.64 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.84 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 2H), 2.12-2.29 (m, 2H), 1.87-2.11 (m, 4H), 1.67-1.84 (m, 1H).

[0596] **실시예 32**: (*S*)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0597]

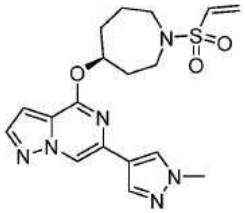
[0598] *1. (S)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0599]

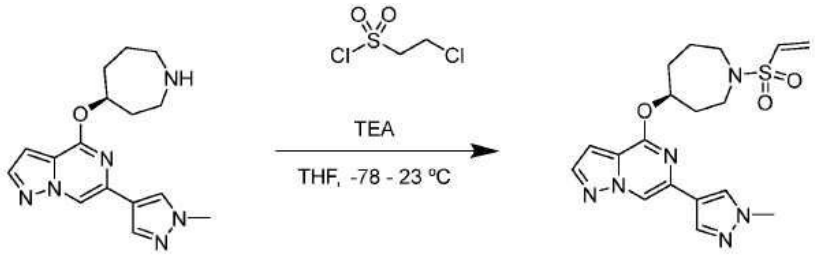
[0600] THF(1㎖) 중의 (*S*)-4-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(30㎎, 96㎛ol)의 용액에 프로프-2-엔오일 클로라이드(17㎎, 192㎛ol, 16㎕)를 첨가하였고, 그 때 침전이 즉시 발생하였다. 그 다음, 교반하면서 실온에서 TEA(19㎎, 192㎛ol, 27㎕)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류 물질을 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 50%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*S*)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(25㎎, 수율: 67%)을 투명한 오일로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 367.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, *J* = 1.22 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 18.92 Hz, 1H), 7.96-8.02 (m, 2H), 6.76-6.87 (m, 2H), 6.18 (ddd, *J* = 2.44, 3.66, 16.48 Hz, 1H), 5.66-5.72 (m, 1H), 5.45-5.58 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.83 Hz, 3H), 3.55-3.79 (m, 4H), 2.18-2.25 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 1H).

[0601] **실시예 33**: (*S*)-6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-4-((1-(바이닐설포닐)아제판-4-일)옥시)피라졸로[1,5-*a*]피라진



[0602]

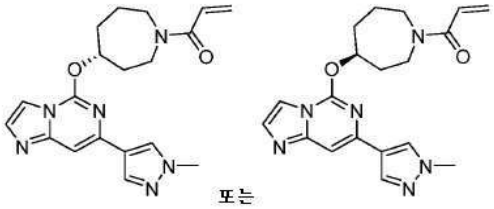
[0603] *(S)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-((1-(바이닐설포닐)피페리딘-4-일)메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민의 합성*



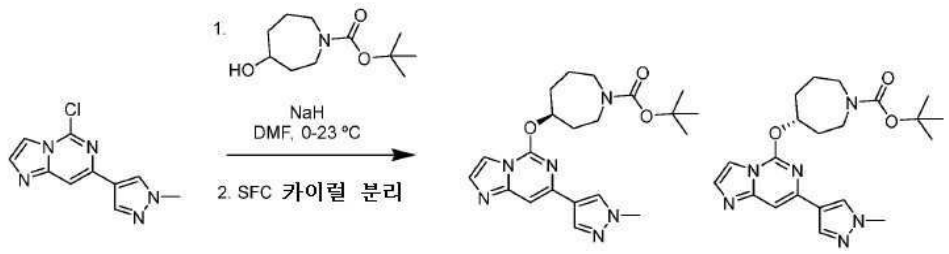
[0604]

[0605] THF(1㎖) 중의 4-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(30㎎, 96㎛ol)의 용액에 2-클로로에탄설포닐 클로라이드(31㎎, 192㎛ol, 20㎕)를 첨가하였고, 그 때 침전이 즉시 발생하였다. 그 다음, 교반하면서 실온에서 TEA(39㎎, 384㎛ol, 53㎕)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류 물질을 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 60%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*S*)-6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-(1-바이닐설포닐아제판-4-일)옥시-피라졸로[1,5-a]피라진(7㎎, 수율: 16%)을 황색 오일로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 403.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 6.82-6.91 (m, 2H), 6.09 (d, *J* = 16.48 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 10.38 Hz, 1H), 5.57 (tt, *J* = 3.66, 7.63 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.43-3.52 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 4H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 2H).

[0606] **실시예 34**: (*S*) 또는 (*R*)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-*c*]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온

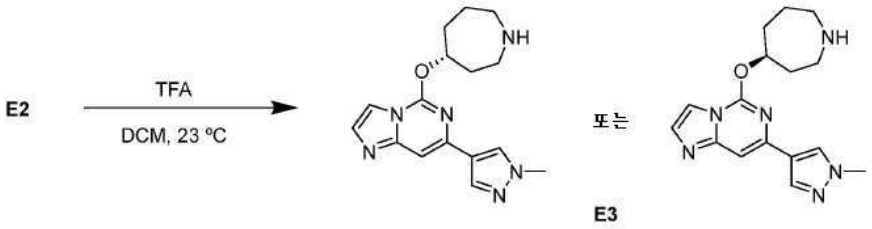
[0607] 

[0608] *1. tert-부틸 (R) 및 (S)-4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성*

[0609] 

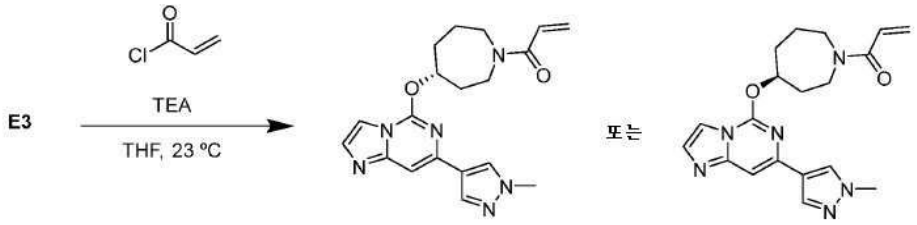
[0610] 무수 DMF(5㎖) 중의 *tert*-부틸 4-하이드록시아제판-1-카복실레이트(355㎎, 1.65㎜ol)의 용액을 빙욕에서 냉각시켰다 그 다음, 수소화나트륨(198㎎, 4.95㎜ol, 60% 순도)을 교반하면서 4개의 배취로 첨가하였다. 빙욕에서 45분 동안 교반을 계속하고, 그 동안 연한 황색 현탁액이 형성되었다. 이 혼합물에 5-클로로-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘(350㎎, 1.50㎜ol)을 하나의 배취로서 첨가하였다. 교반 실온에서 밤새 계속하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 그 다음 물을 주의 깊게 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 상을 분리시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트로 1회 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류 물질을 10g 실리카 칼럼에서 50% 헵탄/에틸 아세테이트로 정제시켜 *tert*-부틸 4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]옥시아제판-1-카복실레이트(520㎎, 수율: 84%)를 끈적이는 연한 황색 검으로서 제공하였다. 450㎎의 라세미체 물질을 카이럴 SFC 정제(CHIRALPAK AD-H 30×250㎜, 5um, 0.1% DEA 함유 30% IPA, CO_2, 유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 60psi, 칼럼 온도 40℃)로 분할시켜 2개의 생성물을 제1 용리 피크(E1) 피크 1(172㎎, 수율: 76%) 및 제2 용리 피크(E2) 피크 2(171㎎, 수율: 76%)로서 회백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 413.3. 각각의 피크에서 생성물의 절대 화학은 배정되지 않았다.

[0611] *2. (R) 또는 (S)-5-(아제판-4-일옥시)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 합성*

[0612] 

[0613] 교반하면서 실온에서 DCM(3㎖) 중의 E2 *tert*-부틸 (4R) 또는 (4S)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]옥시아제판-1-카복실레이트(172㎎, 416㎛ol)의 용액에 TFA(949㎎, 8.33㎜ol, 637㎕)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후 이 반응물을 MeOH에 용해시키고, 목적하는 생성물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 10g SCX 칼럼에서 정제시켜 E3, 5-[(4R) 또는 (4S)-아제판-4-일]옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘(95㎎, 수율: 69%)을 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 313.2.

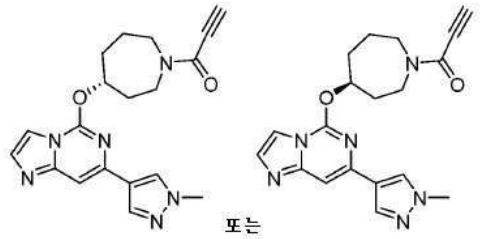
[0614] *3. (R) 또는 (S)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0615]

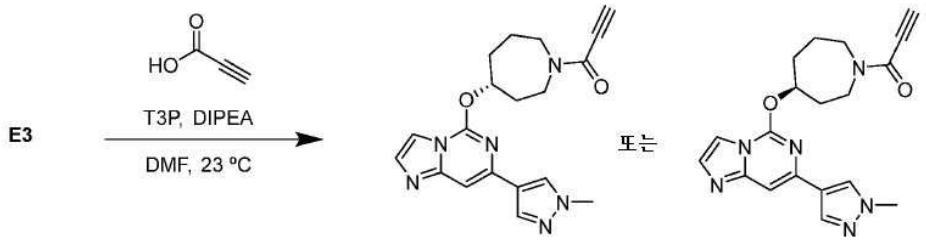
[0616] THF(1㎖) 중의 E3, 5-(4R) 또는 (4S)-(아제판-4-일옥시)-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘(30㎎, 96㎛ol)(단일 거울상이성질체; 카이럴성 임의로 배정)의 용액에 프로프-2-엔오일 클로라이드(17㎎, 192㎛ol, 16㎕)를 첨가하였고, 그 때 침전이 즉시 발생하였다. 그 다음, 교반하면서 실온에서 TEA(19㎎, 192㎛ol, 27㎕)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류 물질을 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 35%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*R*)- 또는 (*S*)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(17㎎, 수율: 45%)을 투명한 오일로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 367.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 12.82 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.66 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.53 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 8.55, 10.38, 16.48 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.44, 16.48 Hz, 1H), 5.69 (dt, *J* = 2.44, 10.38 Hz, 1H), 5.50-5.64 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 1.22 Hz, 3H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.59-3.72 (m, 3H), 2.21 (dq, *J* = 3.05, 7.32 Hz, 1H), 2.06-2.17 (m, 2H), 1.87-2.01 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 1H).

[0617] **실시예 35**: (*S*) 또는 (*R*)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온



[0618]

[0619] (*R*) 또는 (*S*) *1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온*의 합성

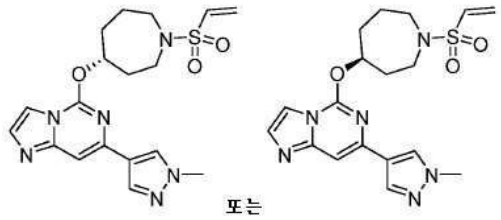


[0620]

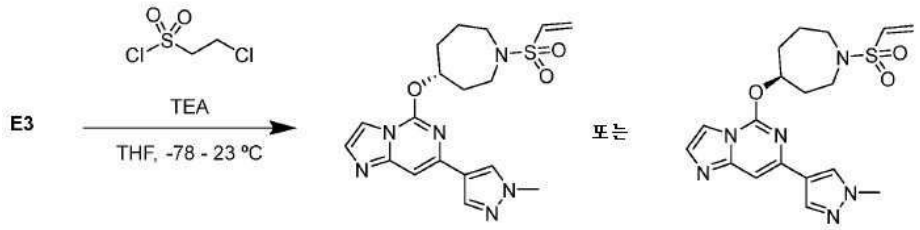
[0621] 교반하면서 실온에서 DMF(1㎖) 중의 E3, 5-(4R)- 또는 (4S)-(아제판-4-일옥시)-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (30㎎, 96㎛ol)의 용액에 프로피올산(13㎎, 192㎛ol, 12㎕), 그 다음 DIPEA(25㎎, 192㎛ol, 34㎕)를 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, T3P(122㎎, 192㎛ol, 50% 순도)를 교반하면서 적가하였다. 실온에서 추가로 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류하는 백색 고체를 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 40%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*R*) 또는 (*S*)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온(2㎎, 수율: 5%)을 황색 오일로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 365.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.27 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* =

11.60 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 1.53 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H), 5.55-5.67 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 17.70 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.53-3.72 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 2H), 1.91-2.06 (m, 2H), 1.72-1.89 (m, 1H).

[0622] **실시예 36**: (*R*)- 또는 (*S*)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-((1-(바이닐설포닐)아제판-4-일)옥시)이미다조[1,2-c]피리미딘

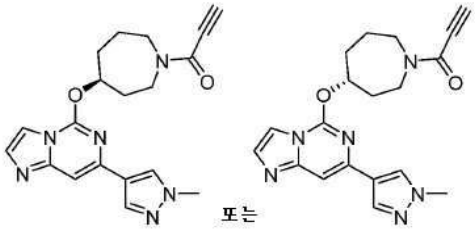
[0623] 

[0624] *(R)- 또는 (S)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-((1-(바이닐설포닐)아제판-4-일)옥시)이미다조[1,2-c]피리미딘의 합성*

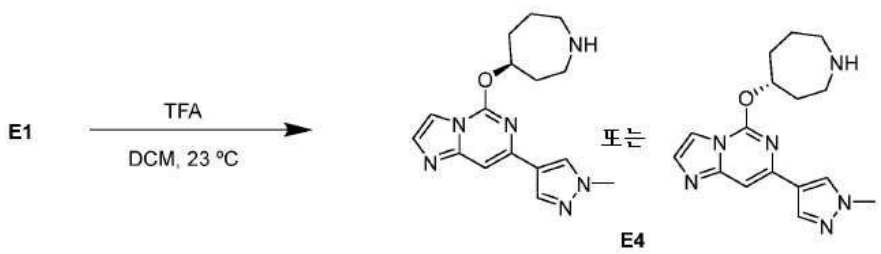
[0625] 

[0626] THF(1㎖) 중의 E3, 5-(4R)- 또는 (4S)-(아제판-4-일옥시)-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (30㎎, 96μmol)의 용액에 2-클로로에탄설포닐 클로라이드(31㎎, 192μmol, 20㎕)를 첨가하였고, 그 때 침전이 즉시 발생하였다. 그 다음, 교반하면서 실온에서 TEA(39㎎, 384μmol, 53㎕)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류 물질을 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 40%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*R*)- 또는 (*S*)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-((1-(바이닐설포닐)아제판-4-일)옥시)이미다조[1,2-c]피리미딘 (2㎎, 수율: 4%)을 황색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 403.2.

[0627] **실시예 37**: (*R*)- 또는 (*S*)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온

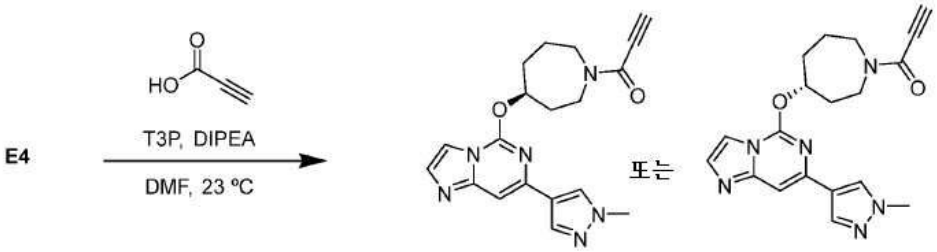
[0628] 

[0629] *1. (R) 또는 (S)-5-(아제판-4-일옥시)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘의 합성*

[0630] 

[0631] 교반하면서 실온에서 DCM(3㎖) 중의 E1 *tert*-부틸 (4R) 또는 (4S)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]옥시아제판-1-카복실레이트(172㎎, 416μmol)의 용액에 TFA(949㎎, 8.33㎜ol, 637㎕)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후 이 반응물을 MeOH에 용해시키고, 목적하는 생성물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 10g SCX 칼럼에서 정제시켜 E4, 5-[(4R) 또는 (4S)-아제판-4-일]옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘(95㎎, 수율: 69%)을 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 313.2.

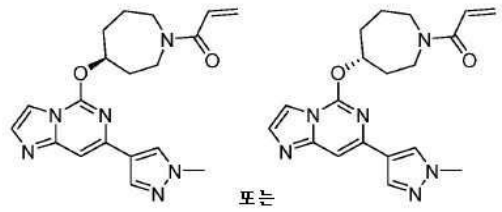
[0632] *2. (R) 또는 (S)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온의 합성*



[0633]

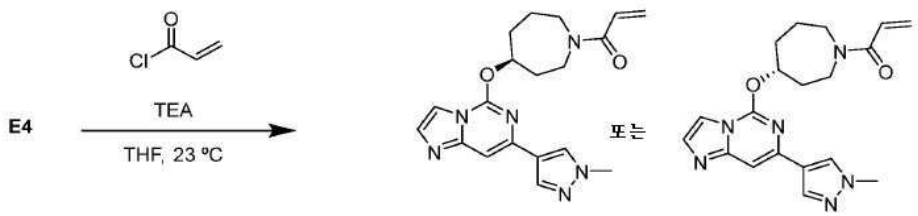
[0634] 교반하면서 실온에서 DMF(1㎖) 중의 E4, 5-[(4R)- 또는 (4S)-아제판-4-일]옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (30㎎, 96μmol)의 용액에 프로피올산(13㎎, 192μmol, 12㎕), 그 다음 DIPEA(25㎎, 192μmol, 34㎕)를 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, T3P(122㎎, 192μmol, 50% 순도)를 교반하면서 적가하였다. 실온에서 추가로 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류하는 백색 고체를 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 40%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*R*) 또는 (*S*)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-인-1-온(1㎎, 수율: 3%)을 투명한 오일로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 365.2.

[0635] **실시예 38**: (*R*)- 또는 (*S*)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-*c*]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0636]

[0637] *1. (R) 또는 (S)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

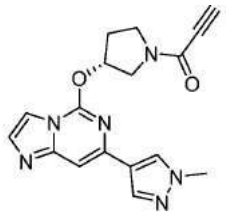


[0638]

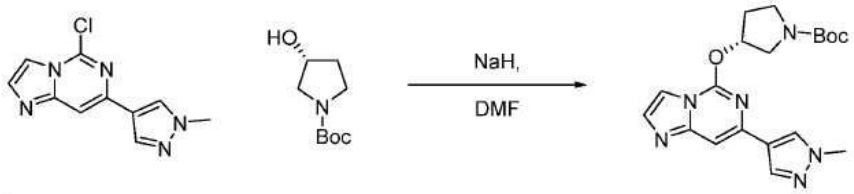
[0639] THF(1㎖) 중의 E4, 5-[(4R)- 또는 (4S)-아제판-4-일]옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (32㎎, 104μmol)의 용액에 프로프-2-엔오일 클로라이드(19㎎, 207μmol, 17㎕)를 첨가하였고, 그 때 침전이 즉시 발생하였다. 그 다음, 교반하면서 실온에서 TEA(21㎎, 207μmol, 29㎕)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 제거하고, 잔류 물질을 DMSO에 재용해시키고, 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜

칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 35%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 정제시켜 (*R*)- 또는 (*S*)-1-(4-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(11mg, 수율: 27%)을 황색 오일로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 367.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, *J* = 12.82 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.05 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 1.53 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 8.55, 10.38, 16.48 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.14, 16.18 Hz, 1H), 5.69 (dt, *J* = 2.44, 10.38 Hz, 1H), 5.53-5.64 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75-3.83 (m, 1H), 3.50-3.71 (m, 3H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 1H).

[0640] **실시예 39**: (R)-1-(3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-인-1-온

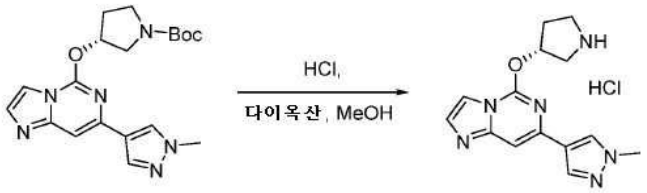
[0641] 

[0642] *tert*-부틸 (R)-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트의 합성

[0643] 

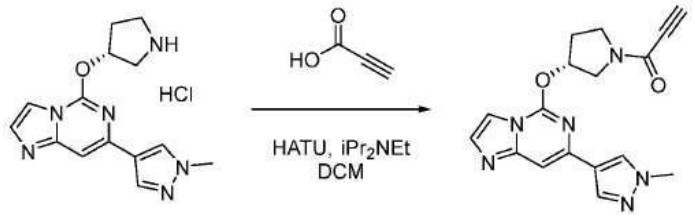
[0644] 바이알에 5-클로로-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 (250mg, 1.07mmol), DMF(5.4㎖), 수소화나트륨(64mg, 1.61mmol, 광유 중의 60% 현탁물) 및 *tert*-부틸 (3R)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(200mg, 1.07mmol)를 첨가하였다. 바이알을 80℃에서 밤새 교반하였다. 그 다음 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 농축시키고, 그 다음 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 10-100% [3:1 EtOAc:EtOH])로 정제시켜 *tert*-부틸 (3R)-3-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]옥시피롤리딘-1-카복실레이트(310mg, 75% 수율)를 출발 아릴 클로라이드를 함유하는 혼합물로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 385.1 (M+H)+.

[0645] *(R)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(피롤리딘-3-일옥시)이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드의 합성*

[0646] 

[0647] 메탄올(4㎖) 중의 *tert*-부틸 (3R)-3-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]옥시피롤리딘-1-카복실레이트(310mg, 806 μmol)의 용액을 HCl(다이옥산 중의 4M, 2.0㎖)로 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 고체 잔류물을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 285.0 (M+H)+.

[0648] *(R)-1-(3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-인-1-온의 합성*

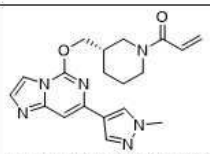
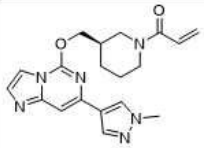
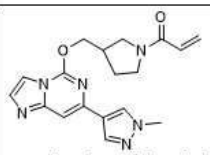
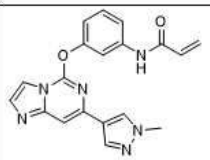


[0649]

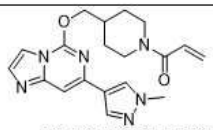
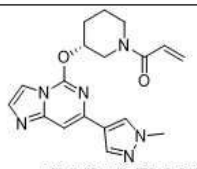
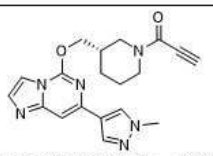
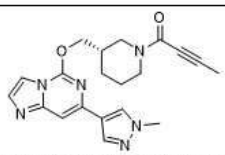
[0650] 바이알에 7-(1-메틸피라졸-4-일)-5-[(3R)-피롤리딘-3-일]옥시-이미다조[1,2-c]피리미딘 하이드로클로라이드(114 mg, 355 μmol), DCM(3.6㎖), N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(310㎕, 1.78mmol), 그 다음 프로프-2-인오산(33㎕, 533 μmol)을 첨가하였다. 바이알을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 10-100% [3:1 EtOAc:EtOH])로 정제시켰다. 분획을 합하고, 그 다음 농축시키고 분취용 HPLC(Waters SunFire Prep, C18 5㎛, OBD 30×50mm, 10-70% MeCN:H_2O[0.1% TFA 개질제 함유]로 용리)로 정제시켜 1-[(3R)-3-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일]옥시피롤리딘-1-일]프로프-2-인-1-온(27.3mg, 23% 수율)을 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 337.0 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ: 8.46 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.21-6.09 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 5H), 3.92-3.68 (m, 1H), 2.66-2.47 (m, 2H).

[0651] **실시예 40 내지 53**.

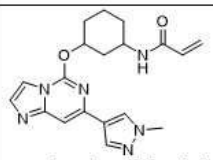
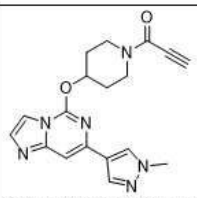
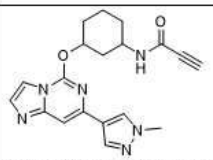
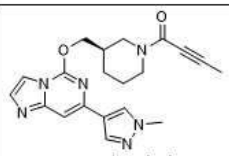
[0652] 하기 표의 화합물을 실시예 39에 기재된 절차에 따라서 5-클로로-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘 및 적절한 알코올 및 카복실산으로부터 제조하였다.

실시예 번호	구조, 출발 물질, 명칭	수율, 데이터
40	 SM: 아크릴로일 클로라이드 및 tert-부틸 (3S)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트	34.3mg, 29% 수율 LCMS m/z = 367.2 (M+H)+
41	 SM: 아크릴로일 클로라이드 및 tert-부틸 (3R)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트	23.0mg, 22% 수율 LCMS m/z = 367.2 (M+H)+
42	 SM: 아크릴로일 클로라이드 및 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카복실레이트	13.2mg, 11% 수율 LCMS m/z = 353.2 (M+H)+
43	 SM: 아크릴로일 클로라이드 및 tert-부틸 (3-하이드록시페닐)카바메이트	30.1mg, 26% 수율 LCMS m/z = 361.2 (M+H)+

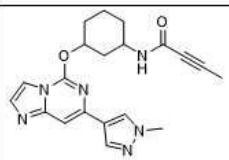
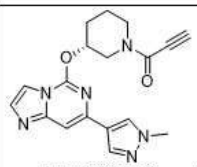
[0653]

44	 SM: 아크릴로일 클로라이드 및 tert-부틸 4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트	5.5mg, 6% 수율. LCMS m/z = 367.2 (M+H)+
45	 SM: 아크릴로일 클로라이드 및 tert-부틸 (R)-3-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트	50.9mg, 43% 수율. LCMS m/z = 353.2 (M+H)+
46	 SM: 프로피올산 및 tert-부틸 (S)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트	9.2mg, 9% 수율 LCMS m/z = 365.2 (M+H)+
47	 SM: 아크릴로일 클로라이드 부트-2-인오산 및 tert-부틸 (S)-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트	7.3mg, 10% 수율 LCMS m/z = 379.2 (M+H)+

[0654]

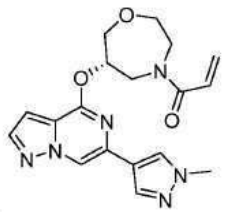
48	 SM: 아크릴로일 클로라이드 및 tert-부틸 (3- 하이드록시사이클로헥실)카바메이트	21.1mg, 15% 수율. LCMS m/z = 367.2 (M+H)+
49	 SM: 프로피올산 및 tert-부틸 4- 하이드록시피페리딘-1-카복실레이트	12.9mg, 12% 수율 LCMS m/z = 351.2 (M+H)+
50	 SM: 프로피올산 및 tert-부틸 (3- 하이드록시사이클로헥실)카바메이트	7.1mg, 6% 수율 LCMS m/z = 364.2 (M+H)+
51	 SM: 부트-2-인오산 및 tert-부틸 (R)-3- (하이드록시메틸)피페리딘-1- 카복실레이트	24.2mg, 34% 수율 LCMS m/z = 379.0 (M+H)+

[0655]

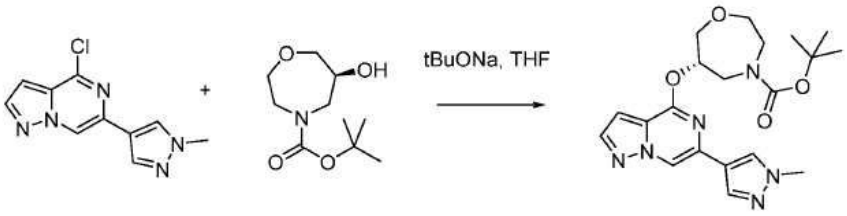
52	 SM: 부트-2-인오산 및 tert-부틸 (3- 하이드록시사이클로헥실)카바메이트	10.4mg, 28% 수율 LCMS m/z = 379.2 (M+H)+
53	 SM: 프로피올산 및 tert-부틸 (R)-3- 하이드록시피페리딘-1-카복실레이트	8.9mg, 8% 수율 LCMS m/z = 351.4 (M+H)+

[0656]

[0657] **실시예 54**: (S)-1-(6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-1,4-옥사제판-4-일)프로프-2-엔-1-온

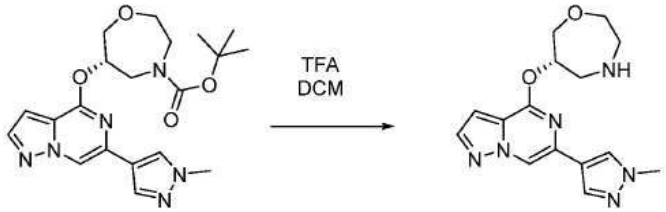
[0658] 

[0659] *tert*-부틸 (6S)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판-4-카복실레이트의 합성

[0660] 

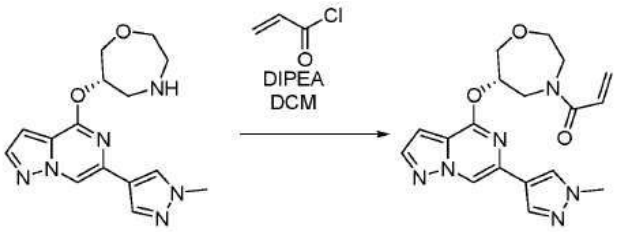
[0661] 무수 THF(2㎖) 중의 *tert*-부틸 (6S)-6-하이드록시-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(247㎎, 1.14㎜ol)를 함유하는 플라스크를 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 소듐 *tert*-부톡사이드(168㎎, 1.74㎜ol)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 10분 후, 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(235㎎, 1.01㎜ol)을 차가운 불균질 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 18시간 후, 주의 깊게 물을 서서히 첨가하여 반응을 정지시키고, 그 다음 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기물을 풀링시키고, 그 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 30-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 백색 고체를 *tert*-부틸 (6S)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(319㎎, 76% 수율)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 415.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.77 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 1H), 8.11 - 7.91 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 5.62 - 5.53 (m, 1H), 4.28 - 3.94 (m, 3H), 3.93 - 3.74 (m, 4H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.73 - 3.32 (m, 3H), 1.76 - 0.98 (m, 9H).

[0662] *(6S)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판의 합성*

[0663] 

[0664] 무수 다이클로로메탄(2㎖) 중의 *tert*-부틸 (6S)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(319㎎, 769㎛ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 트라이플루오로아세트산(1㎖, 13㎜ol)을 차가운 혼합물에 주의 깊게 적가하였다. TFA의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 1시간 후, 이 반응물을 주의 깊게 감압 하에서 농축시켜 밝은 황색 필름을 (6S)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판(345㎎, TFA 염)으로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 315.0 $(M+H)^+$.

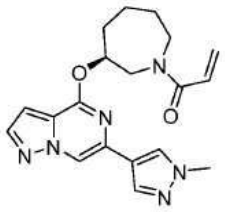
[0665] *1-[(6S)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판-4-일]프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0666]

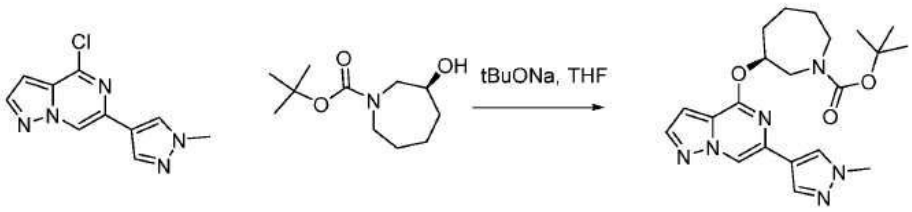
[0667] 무수 다이클로로메탄(3㎖) 중의 (6S)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판(329㎎, 769㎛ol, TFA 염)을 함유하는 바이알에 휴닉 염기(0.7㎖, 4.02㎜ol)를 주의 깊게 -25℃에서 적가하였다. 5분 후, 아크릴로일 클로라이드(0.2㎖, 2.46㎜ol)를 차가운 균질 용액에 주의 깊게 적가하였다. 아크릴로일 클로라이드의 첨가 완료 시, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 3분 후, 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 15-75%[3:1 에틸 아세테이트:에탄올])로 정제시켰다 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 백색 고체를 1-[(6S)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판-4-일]프로프-2-엔-1-온(226㎎, 76% 수율)로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.82 - 8.74 (m, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 8.13 - 7.96 (m, 2H), 6.92 - 6.73 (m, 2H), 6.19 (dd, *J* = 2.4, 16.5 Hz, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 2H), 4.53 - 4.05 (m, 3H), 4.03 - 3.84 (m, 5H), 3.76 - 3.50 (m, 3H). LCMS m/z = 369.1 $(M+H)^+$.

[0668] **실시예 55**: (S)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0669]

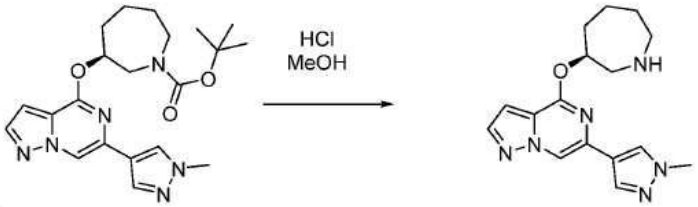
[0670] *tert*-부틸 (3S)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트의 합성



[0671]

[0672] 무수 THF(8㎖) 중의 *tert*-부틸 (3S)-3-하이드록시아제판-1-카복실레이트(464㎎, 2.16㎜ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 소듐 *tert*-부톡사이드(314㎎, 3.27㎜ol)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 15분 후, 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(495㎎, 2.12㎜ol)을 차가운 불균질 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 2.5시간 후, 물을 서서히 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 0-30%[3:1 에틸 아세테이트: 에탄올])로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 황색 필름을 *tert*-부틸 (3S)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 413.2 $(M+H)^+$.

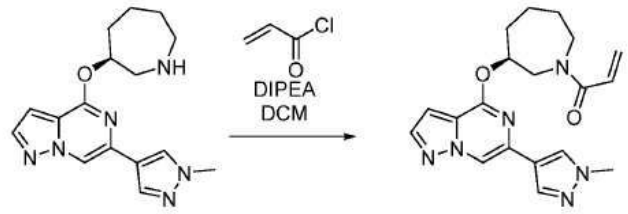
[0673] *4-[(3S)-아제판-3-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[0674]

[0675] 무수 메탄올(2㎖) 중의 *tert*-부틸 (3S)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(787㎎, 1.91㎜ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 HCl(메탄올 중의 1.25M, 4㎖)을 차가운 혼합물에 주의 깊게 적가하였다. 메탄올 중의 1.25 M HCl의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 6일 후, 이 반응물을 주의 깊게 감압 하에서 농축시켜 밝은 황색 필름을 4-[(3S)-아제판-3-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(672㎎, 조물질)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS: m/z = 313.2 $(M+H)^+$.

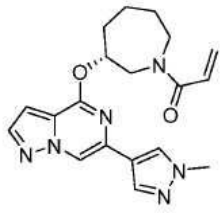
[0676] *1-[(3S)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0677]

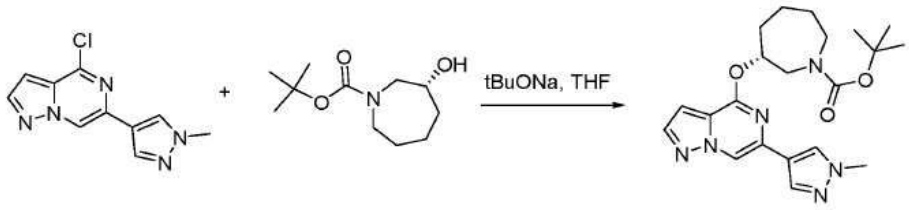
[0678] 무수 다이클로로메탄(2㎖) 중의 4-[(3S)-아제판-3-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(288㎎, 824㎛ol)를 함유하는 바이알에 휴닉 염기(0.7㎖, 4.02㎜ol)를 주의 깊게 -25℃에서 적가하였다. 5분 후, 아크릴로일 클로라이드(0.15㎖, 1.85㎜ol)를 차가운 균질 용액에 주의 깊게 적가하였다. 아크릴로일 클로라이드의 첨가 완료 시, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 3분 후, 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 15-75%[3:1 에틸 아세테이트:에탄올])로 정제시켰다 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 백색 고체를 1-[(3S)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온(73㎎, 23% 수율)로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 6.88 - 6.68 (m, 2H), 6.16 (dt, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.74 - 5.51 (m, 2H), 4.33 (br dd, *J* = 5.5, 13.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.64 (m, 3H), 3.64 - 3.43 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.62 (m, 4H), 1.62 - 1.37 (m, 2H). LCMS m/z = 367.1 $(M+H)^+$.

[0679] **실시예 56**: (R)-1-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0680]

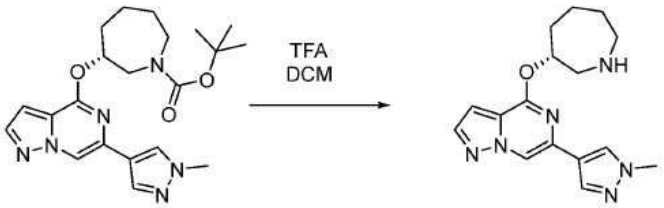
[0681] *tert*-부틸 (3R)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트의 합성



[0682]

[0683] 무수 THF(9㎖) 중의 *tert*-부틸 (3R)-3-하이드록시아제판-1-카복실레이트(550㎎, 2.56㎜ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 소듐 *tert*-부톡사이드(338㎎, 3.52㎜ol)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 15분 후, 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(537㎎, 2.30㎜ol)을 차가운 불균질 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 2시간 후, 물을 서서히 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 20-65% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 황색 필름을 *tert*-부틸 (3R)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(905.5㎎, 96% 수율)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS: m/z = 413.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.28 - 8.18 (m, 1H), 8.11 - 7.97 (m, 2H), 6.78 (dd, *J* = 1.2, 18.3 Hz, 1H), 5.58 - 5.47 (m, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 3H), 3.61 - 3.19 (m, 4H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.46 - 1.05 (m, 6H).

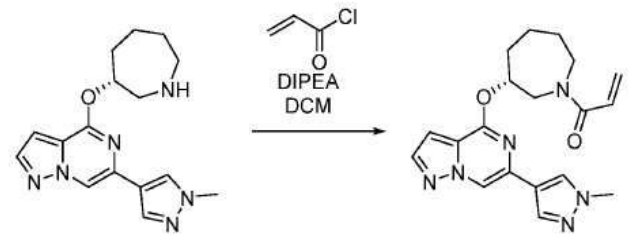
[0684] *4-[(3R)-아제판-3-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[0685]

[0686] 무수 다이클로로메탄(2㎖) 중의 *tert*-부틸 (3R)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(905.5㎎, 2.20㎜ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 트라이플루오로아세트산(2㎖, 26.1㎜ol)을 차가운 혼합물에 주의 깊게 적가하였다. TFA의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 4-[(3R)-아제판-3-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(941.1㎎, 100% 수율, TFA 염)으로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 313.1 $(M+H)^+$.

[0687] *1-[(3R)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온의 합성*

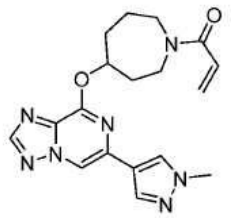


[0688]

[0689] 무수 다이클로로메탄(2㎖) 중의 4-[(3R)-아제판-3-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(191㎎, 612㎜ol, TFA 염)을 함유하는 바이알에 휴닉 염기(0.5㎖, 2.87㎜ol)를 주의 깊게 -25℃에서 적가하였다. 5분 후, 아크릴로일 클로라이드(0.1㎖, 1.23㎜ol)를 차가운 균질 용액에 주의 깊게 적가하였다. 아크릴로일 클로라이드의 첨가 완료 시, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 3분 후, 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 15-

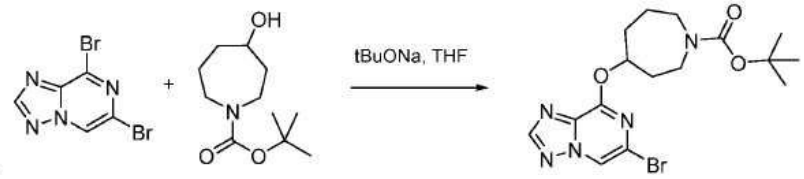
75%[3:1 에틸 아세테이트:에탄올])로 정제시켰다 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 백색 고체를 1-[(3R)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.76 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 6.88 - 6.71 (m, 2H), 6.16 (dt, *J* = 2.1, 16.9 Hz, 1H), 5.74 - 5.51 (m, 2H), 4.33 (br dd, *J* = 5.5, 14.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.68 (m, 3H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 2.06 (ddd, *J* = 4.3, 8.9, 13.7 Hz, 1H), 1.98 - 1.66 (m, 4H), 1.65 - 1.42 (m, 2H). LCMS m/z = 367.1 $(M+H)^+$.

[0690] **실시예 57**: 1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0691]

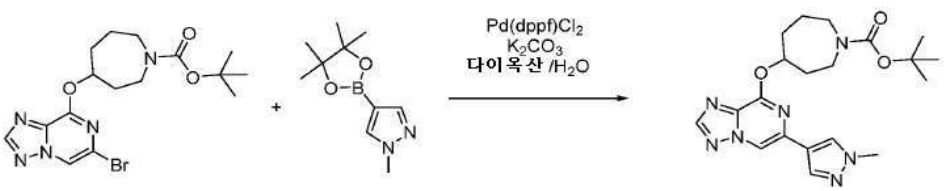
[0692] *tert*-부틸 4-((6-브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성



[0693]

[0694] 무수 THF(10㎖) 중의 *tert*-부틸 4-하이드록시아제판-1-카복실레이트(659mg, 3.06mmol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 소듐 *tert*-부톡사이드(454mg, 4.72mmol)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 15분 후, 6,8-다이브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진(850mg, 3.06mmol)을 차가운 불균질 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 6,8-다이브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 2.5시간 후, 물을 서서히 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 20-45% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 흐린 황색 필름을 *tert*-부틸 4-((6-브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(952.3mg, 76% 수율)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS: m/z = 412.0 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 9.03 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 3H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.83 (m, 4H), 1.68 (br dd, *J* = 4.9, 9.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

[0695] *tert*-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성

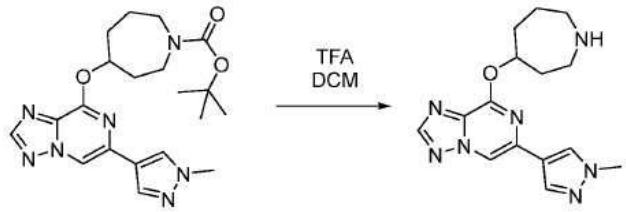


[0696]

[0697] *tert*-부틸 4-((6-브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(952mg, 2.31mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(971mg, 4.67mmol), Pd(dppf)Cl_2 다이클로로메탄 부가물(300mg, 367㎛ol) 및 탄산칼륨(961mg, 6.95mmol)을 함유하는 플라스크를 탈기시키고, 그 다음 질소를 다시 충전시켰다. 다이옥산(6㎖), 그 다음 물(0.6㎖)을 혼합물에 첨가하였다. 물의 첨가 완료 시, 이 반응물

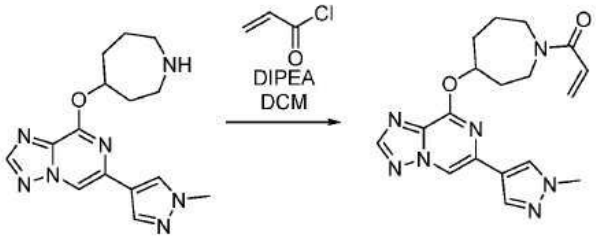
을 90℃까지 가열시키고, LCMS로 모니터링하였다. 2.5시간 후, 물을 서서히 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 25-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 끈적이는 황색 발포체를 *tert*-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(707.6mg, 74% 수율)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.97 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (br d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 4H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 1.73 (br dd, *J* = 4.6, 8.9 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 7H). LCMS m/z = 414.2 $(M+H)^+$.

[0698] *8-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진의 합성*

[0699] 

[0700] 무수 다이클로로메탄(1㎖) 중의 *tert*-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(708mg, 1.71mmol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 트라이플루오로아세트산(1㎖, 13.1mmol)을 차가운 혼합물에 주의 깊게 적가하였다. TFA의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 1시간 후, 이 반응물을 주의 깊게 감압 하에서 농축시켜 밝은 황색 필름을 8-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진(301mg, TFA 염)으로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 314.1 $(M+H)^+$.

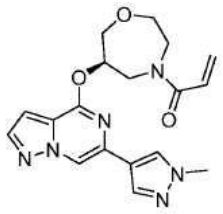
[0701] *1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

[0702] 

[0703] 무수 다이클로로메탄(2㎖) 중의 8-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진(301mg, 704.5㎛ol, TFA 염)을 함유하는 바이알에 휴닉 염기(0.5㎖, 2.87mmol)를 주의 깊게 -25℃에서 적가하였다. 5분 후, 아크릴로일 클로라이드(0.1㎖, 1.23mmol)를 차가운 균질 용액에 주의 깊게 적가하였다. 아크릴로일 클로라이드의 첨가 완료 시, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 3분 후, 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 20-85%[3:1 에틸 아세테이트:에탄올])로 정제시켰다 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 백색 고체를 1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(96mg, 35% 수율)로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.97 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 10.4, 12.2, 16.5 Hz, 1H), 6.18 (td, *J* = 2.2, 16.9 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.44 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.88 - 3.61 (m, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 1H). LCMS m/z = 368.1 $(M+H)^+$.

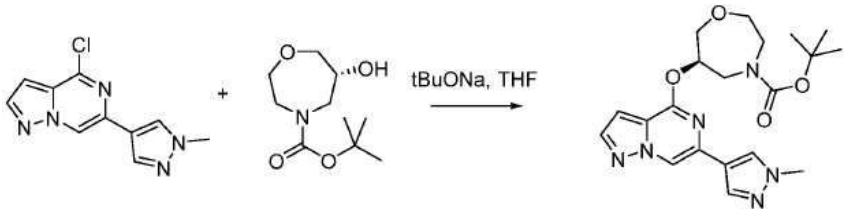
[0704] **실시예 58**: (R)-1-(6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-1,4-옥사제판-4-일)프로

프-2-엔-1-온



[0705]

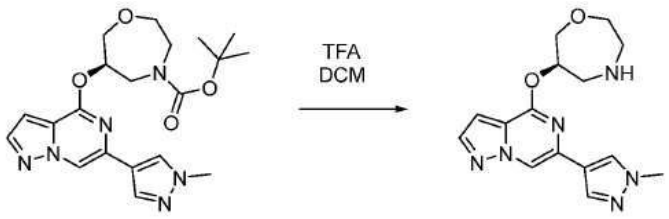
[0706] *tert*-부틸 (6R)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판-4-카복실레이트의 합성



[0707]

[0708] 무수 THF(4㎖) 중의 *tert*-부틸 (6R)-6-하이드록시-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(496㎎, 2.28㎜ol)를 함유하는 플라스크를 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 소듐 *tert*-부톡사이드(308㎎, 3.20㎜ol)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 10분 후, 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(465㎎, 1.99㎜ol)을 차가운 불균질 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 2시간 후, 주의 깊게 물을 서서히 첨가하여 반응을 정지시키고, 그 다음 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기물을 풀링시키고, 그 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 30-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 백색 고체를 *tert*-부틸 (6R)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(757.9㎎, 92% 수율)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.77 (s, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 5.58 (br d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.14 - 3.92 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.57 (m, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 1.46 - 1.04 (m, 9H). LCMS m/z = 415.1 $(M+H)^+$.

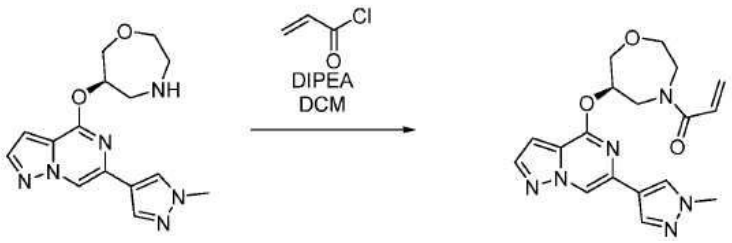
[0709] (6R)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판의 합성



[0710]

[0711] 무수 다이클로로메탄(2㎖) 중의 *tert*-부틸 (6R)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판-4-카복실레이트(758㎎, 1.83㎜ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 트라이플루오로아세트산(2㎖, 26.1㎜ol)을 차가운 혼합물에 주의 깊게 적가하였다. TFA의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 18시간 후, 이 반응물을 주의 깊게 감압 하에서 농축시켜 밝은 황색 필름을 (6R)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판(783.3㎎, 조물질, TFA 염)으로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 315.0 $(M+H)^+$.

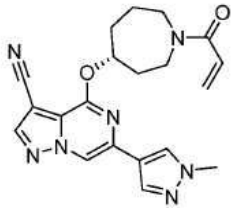
[0712] 1-[(6R)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판-4-일]프로프-2-엔-1-온의 합성



[0713]

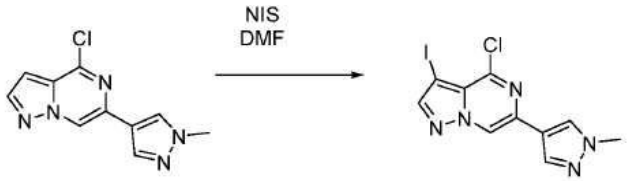
[0714] 무수 다이클로로메탄(2㎖) 중의 (6R)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판(253㎎, 591㎛ol, TFA 염)을 함유하는 바이알에 휴닉 염기(0.5㎖, 2.87㎜ol)를 주의 깊게 -25℃에서 적가하였다. 5분 후, 아크릴로일 클로라이드(0.1㎖, 1.23㎜ol)를 차가운 균질 용액에 주의 깊게 적가하였다. 아크릴로일 클로라이드의 첨가 완료 시, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 3분 후, 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 15-100%[3:1 에틸 아세테이트:에탄올])로 정제시켰다 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 백색 고체를 1-[(6R)-6-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-1,4-옥사제판-4-일]프로프-2-엔-1-온으로서 제공하였다. LCMS: m/z = 369.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.80 - 8.73 (m, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 6.92 - 6.73 (m, 2H), 6.19 (dd, *J* = 2.1, 16.8 Hz, 1H), 5.90 - 5.59 (m, 3H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.84 (m, 3H), 3.78 - 3.54 (m, 3H).

[0715] <u>실시예 59</u>: (R)-4-((1-아크릴로일아제판-4-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-카보나이트릴



[0716]

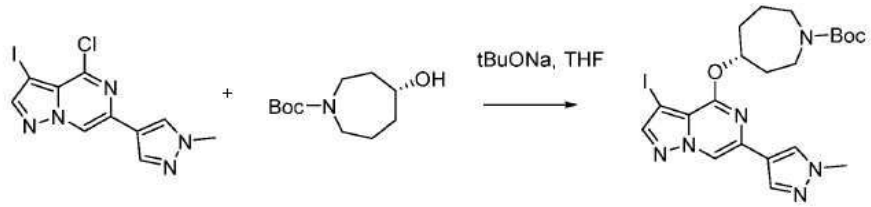
[0717] *4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[0718]

[0719] 무수 DMF(5㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(477㎎, 2.04㎜ol)을 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 N-아이오도석신이미드(1.23g, 5.48㎜ol)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 15분 후, 탁한 황색 혼합물을 50℃까지 주의 깊게 가열시키고, LCMS로 모니터링하였다. 2시간 후, 이 반응물을 23℃까지 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 19시간 후, 불균질 혼합물을 여과하였다. 회백색 고체는 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진으로 식별되었고, 이것을 정제시키지 않고 사용하였다. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 9.29 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 3H). LCMS m/z = 359.9 $(M+H)^+$.

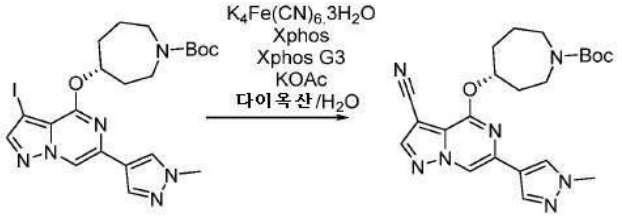
[0720] *tert-부틸 (4R)-4-[3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트의 합성*



[0721]

[0722] 무수 THF(2㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-하이드록시아제판-1-카복실레이트(113㎎, 525 μ㏖)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 소듐 *tert*-부톡사이드(79.5㎎, 827 μ㏖)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 10분 후, 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(181㎎, 504 μ㏖)을 차가운 불균질 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 18시간 후, 불균질 이 반응물을 주의 깊게 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 그 다음 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 20-65% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 무색 끈적이는 필름을 *tert*-부틸 (4R)-4-[3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(99.3㎎, 36% 수율)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.59 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 - 3.38 (m, 4H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 5.0 Hz, 9H). LCMS m/z = 539.0 $(M+H)^+$.

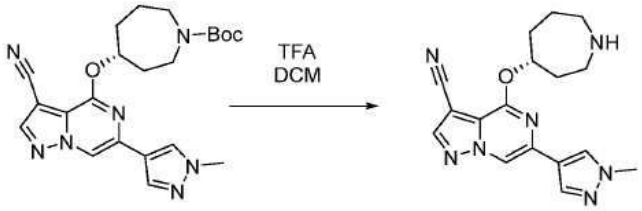
[0723] *tert*-부틸 (4R)-4-[3-사이아노-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트의 합성



[0724]

[0725] 다이옥산(1㎖) 및 물(1㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-[3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(106㎎, 196 μ㏖), 포타슘 헥사사이아노페레이트(II) 삼수화물(44㎎, 104 μ㏖), 다이사이클로헥실-[2-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스판, (Xphos)(10㎎, 21 μ㏖), [2-(2-아미노페닐)페닐]-메틸설포닐옥시-팔라듐;다사이클로헥실-[2-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스판(Xphos G3)(17㎎, 20 μ㏖) 아세트산칼륨(40㎎, 408 μ㏖)을 함유하는 바이알을 탈기시키고, 질소를 다시 충전시켰다. (진공 및 질소 재충전을 3회 반복하였다.) 불균질 백색 반응 혼합물을 주의 깊게 90℃까지 가열시키고, LCMS로 모니터링하였다. 18시간 후, 불균질 이 반응물을 실온까지 냉각시키고, 그 다음 주의 깊게 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추가로 추출하였다. 유기 추출물을 풀링시키고, 그 다음 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 그 다음 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 25-80% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 무색 끈적이는 필름을 *tert*-부틸 (4R)-4-[3-사이아노-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(10.2㎎, 12% 수율)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 460.1 $(M+Na)^+$.

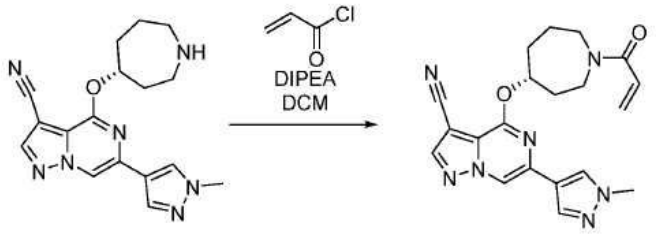
[0726] *4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-카보나이트릴의 합성*



[0727]

[0728] 무수 다이클로로메탄(0.5㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-[3-사이아노-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(10㎎, 23㎛ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 TFA(0.05㎖, 653㎛ol)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 적가하였다. TFA의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 15분 후, 이 반응물을 주의 깊게 감압 하에서 농축시켜 밝은 황색 필름을 4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-카보나이트릴 (11㎎, 트라이플루오로아세트산염)으로서 제공하였고, 이것을 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 338.1 $(M+H)^+$.

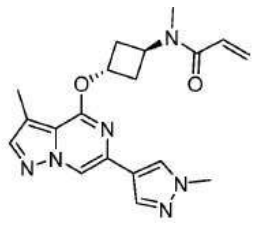
[0729] *6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-[(4R)-1-프로프-2-엔오일아제판-4-일]옥시-피라졸로[1,5-a]피라진-3-카보나이트릴의 합성*



[0730]

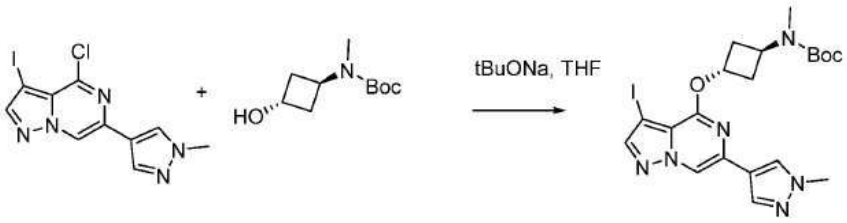
[0731] 무수 THF(0.5㎖) 중의 4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-3-카보나이트릴(11㎎, 24.4㎛ol, 트라이플루오로아세트산염)을 함유하는 바이알에 휴닉 염기(0.1㎖ 574㎛ol)를 -25℃에서 주의 깊게 적가하였다. 5분 후, 아크릴로일 클로라이드(0.01㎖, 123㎛ol)를 차가운 균질 용액에 주의 깊게 적가하였다. 아크릴로일 클로라이드의 첨가 완료 시, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 3분 후, 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 25-85%[3:1 에틸 아세테이트:에탄올])로 정제시켰다 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 무색 필름을 6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-[(4R)-1-프로프-2-엔오일아제판-4-일]옥시-피라졸로[1,5-a]피라진-3-카보나이트릴로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 다이클로로메탄-d_2) δ = 8.30 - 8.16 (m, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.87 (m, 1H), 6.75 - 6.61 (m, 1H), 6.33 - 6.25 (m, 1H), 5.71 - 5.64 (m, 2H), 4.16 - 3.95 (m, 4H), 3.86 - 3.54 (m, 3H), 3.49 - 3.34 (m, 1H), 2.35 - 2.13 (m, 4H), 1.96 (br d, *J* = 11.5 Hz, 1H). LCMS m/z = 392.1 $(M+H)^+$.

[0732] **실시예 60**: N-메틸-N-((트랜스)-3-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드



[0733]

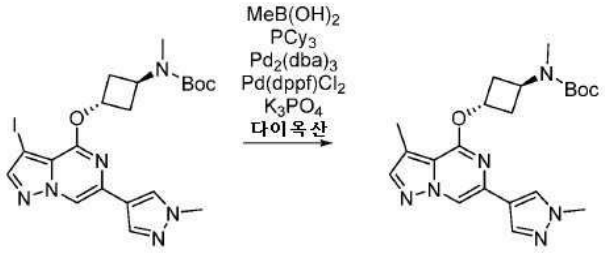
[0734] *tert-부틸 ((트랜스)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*



[0735]

[0736] 무수 THF(6㎖) 중의 라세미체 트랜스 tert-부틸 N-(3-하이드록시사이클로부틸)-N-메틸-카바메이트(406㎎, 2.0mmol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 소듐 *tert*-부톡사이드(333㎎, 3.47㎜ol)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 10분 후, 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(593㎎, 1.65㎜ol)을 차가운 혼합물에 주의 깊게 첨가하였다. 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시켰다. 1시간 후, 주의 깊게 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 서서히 첨가하여 반응을 정지시키고, 그 다음 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기물을 풀링시키고, 그 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 15-70% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 백색 고체를 *tert*-부틸 ((*트랜스*)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(698.5㎎, 조물질)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ= 8.79 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.45 (br t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.89 - 2.84 (m, 3H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). LCMS: m/z = 525.0 $(M+H)^+$.

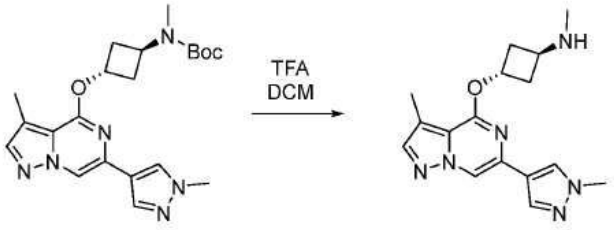
[0737] *tert*-부틸
메틸((트랜스)-3-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성



[0738]

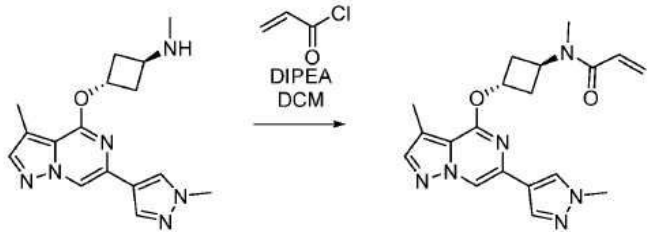
[0739] 다이옥산(4㎖) 중의 *tert*-부틸 ((*트랜스*)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(204㎎, 389㎛ol), 메틸보론산(81㎎, 1.35㎜ol), 트라이사이클로헥실포스판(29㎎, 105㎛ol), $Pd_2(dba)_3$(36㎎, 39㎛ol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(68㎎, 84㎛ol) 및 인산칼륨 삼염기성(1.0M 용액, 1.2㎖)을 함유하는 바이알을 탈기시키고, 질소를 다시 충전시켰다. 반복된 진공 및 질소 재충전을 3회 실시하였다. 불균질 반응 혼합물을 주의 깊게 90℃까지 가열시켰다. 18시간 후, 불균질 이 반응물을 실온까지 냉각시키고, 그 다음 주의 깊게 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 추가로 추출하였다. 유기 추출물을 풀링시키고, 그 다음 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 그 다음 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 30-90% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 암황색 필름을 *tert*-부틸 메틸((*트랜스*)-3-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(125.7㎎, 78% 수율)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 413.2 $(M+H)^+$.

[0740] *(트랜스)-N-메틸-3-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*

[0741] 

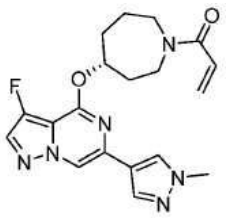
[0742] 무수 다이클로로메탄(2㎖) 중의 *tert*-부틸 메틸((*트랜스*)-3-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(125.7㎎, 305㎛ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 트라이플루오로아세트산(0.23㎖, 3㎜ol)을 차가운 혼합물에 주의 깊게 적가하였다. TFA의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시켰다. 1.5시간 후, 이 반응물을 감압 하에서 주의 깊게 농축시켜 밝은 황색 필름을 (*트랜스*)-N-메틸-3-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트(133.9㎎, 조물질)를 제공하였고, 이것을 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 313.1 $(M+H)^+$.

[0743] *N-메틸-N-((트랜스)-3-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*

[0744] 

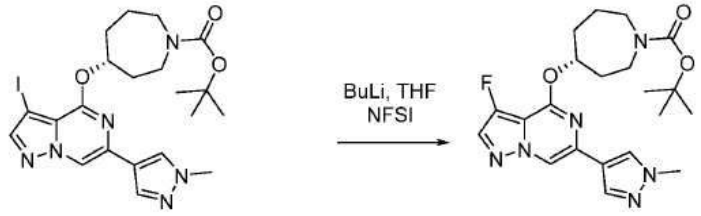
[0745] 무수 THF(3㎖) 중의 (*트랜스*)-N-메틸-3-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트(133.9㎎, 314㎛ol)를 함유하는 바이알에 휴닉 염기(1㎖ 5.74㎜ol)를 -25℃에서 주의 깊게 적가하였다. 5분 후, 아크릴로일 클로라이드(0.05㎖, 615㎛ol)를 차가운 균질 용액에 주의 깊게 적가하였다. 아크릴로일 클로라이드의 첨가 완료 시, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 3분 후, 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 혼합물을 23℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기물을 풀링시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 그 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 15-65%[3:1 에틸 아세테이트: 에탄올])로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 백색 발포체를 제공하였고, 이것을 DMSO로 희석시키고 그 다음 여과하였다. 균질 혼합물을 역상 질량 직접 HPLC 정제로 정제시켰다. (액체 크로마토그래피를 Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5 에서 60%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분을 사용하여 수행하였다) 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 농축시켜 무색 필름을 N-메틸-N-((*트랜스*)-3-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-아크릴아마이드로서 제공하였다. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.76 (br dd, *J* = 11.0, 16.5 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.49 (br s, 1H), 5.35 - 4.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.15 - 2.77 (m, 5H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 3H). LCMS m/z = 367.2 $(M+H)^+$.

[0746] **실시예 61**: 1-[(4R)-4-[3-플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온



[0747]

[0748] *tert*-부틸 (4R)-4-[3-플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트의 합성



[0749]

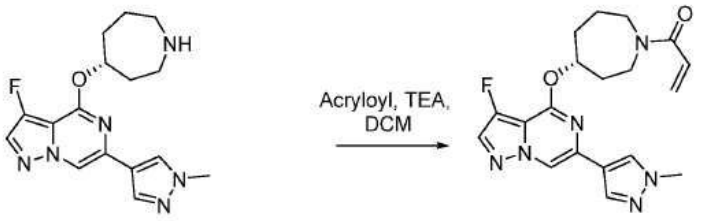
[0750] THF(3㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-[3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(224㎎, 416㎛ol)의 용액을 -78℃까지 냉각시키고, 부틸리튬(2.5M, 200㎕)을 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 그 다음 THF 중의 N-플루오로벤젠설폰이미드(157㎎, 499㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 수성 NH_4Cl을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 이 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축된 잔류물을 정제시켜(SiO_2, 0-70% EtOAc/DCM) tert-부틸 (4R)-4-[3-플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(25.3㎎, 14% 수율)를 비정질 고체로 제공하였다. LCMS: Rt = 0.93분, m/z 431.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.99 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 5.52-5.61 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.51-3.82 (m, 2H), 3.25-3.48 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 3H), 1.98 (br d, *J* = 12.05 Hz, 2H), 1.78 (br d, *J* = 5.02 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로폼-d) δ -174.27 (s, 1F).

[0751] *4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-3-플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*

[0752]

[0753] DCM(1㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-[3-플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(25㎎, 59㎛ol)의 용액에 TFA(1.49g, 13.1㎜ol, 1㎖)를 첨가하고, RT에서 1시간 동안 교반하였다. 농축 후, 조 잔류물 4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-3-플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진을 그대로 다음 단계를 위해서 사용하였다. LCMS: Rt = 0.63분, m/z 183.2.

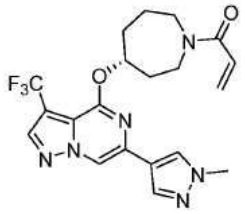
[0754] *1-[(4R)-4-[3-플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0755]

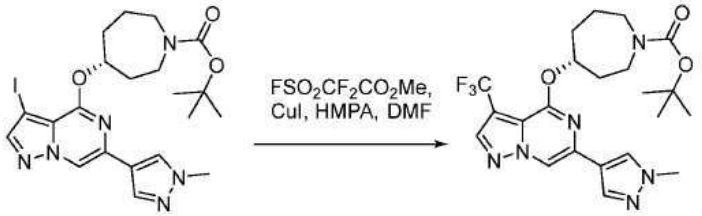
[0756] DCM(4㎖) 중의 4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-3-플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(48㎎, 146 μmol)의 용액에 TEA(30㎎, 292 μmol, 41㎕)를 첨가하고, 이 반응물을 5분 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, 아크릴로일 클로라이드(16㎎, 175 μmol, 14㎕)를 첨가하고, 3분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$로 반응을 정지시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축된 잔류물을 실리카겔(EtOAc/MeOH 0-30%)에서 크로마토그래피하여 1-[(4R)-4-[3-플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온(12.6㎎, 21% 수율, 95% 순도)을 제공하였다. LCMS: Rt = 0.70분, m/z 385.0. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.01 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 6.58-6.68 (m, 1H), 6.35-6.44 (m, 1H), 5.73 (br d, *J* = 10.54 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 3.99 (br d, *J* = 2.51 Hz, 3H), 3.79 (br dd, *J* = 6.78, 13.55 Hz, 1H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 4H), 1.74-2.00 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로폼-d) δ -174.12 (br d, *J* = 58.58 Hz, 1F).

[0757] <u>실시예 62</u>: 1-[(4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온



[0758]

[0759] *tert-부틸 (4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트의 합성*



[0760]

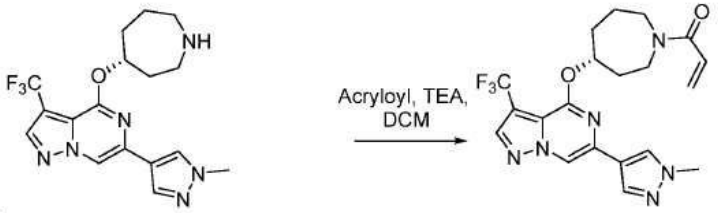
[0761] DMF(1㎖) 및 헥사메틸포스포르아마이드(42㎎, 232 μmol, 40㎕) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-[3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(125㎎, 232 μmol)의 용액에 메틸 플루오로설포닐다이플루오로아세테이트(223㎎, 1.16㎜ol, 148㎕) 및 구리(I) 아이오다이드(66㎎, 348 μmol)를 첨가하고, 탈기시켰다. 혼합물을 80℃에서 밤새 에서 가열시켰다. 냉각된 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 수성 NH_4Cl로 세척하고, 셀라이트로 여과하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 농축된 잔류물을 실리카겔(헵탄/EtOAc 0-70%)에서 크로마토그래피하여 *tert*-부틸 (4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(18㎎, 15% 수율, 95% 순도)를 제공하였다. LCMS: Rt = 1.03분, m/z 481.2. 381.2.

[0762] *4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*

[0763]

[0764] DCM(1㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(18㎎, 37㎛ol)의 용액에 TFA(1.49g, 13.1mmol, 1㎖)를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 조물질을 농축시켜 4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피라진(19.0㎎, 조물질, 트라이플루오로아세트산)을 잔류물로서 제공하였고, 그대로 다음 단계에 사용하였다. LCMS: Rt = 0.64분, m/z 381.2.

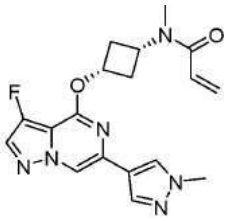
[0765] *1-[(4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0766]

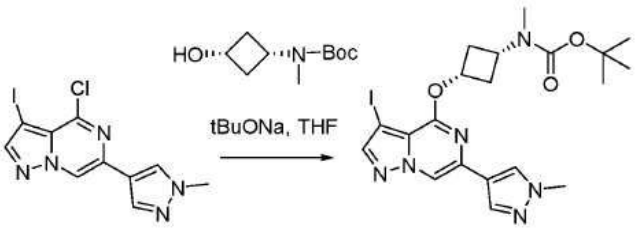
[0767] DCM(2㎖) 중의 4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)-피라졸로[1,5-a]피라진(19㎎, 38㎛ol, 트라이플루오로아세트산)의 용액에 TEA(7.8㎎, 77㎛ol, 11㎕)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, 아크릴로일 클로라이드(4.2㎎, 46㎛ol, 3.8㎕)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$로 반응을 정지시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축된 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/MeOH 0-30%)에서 크로마토그래피하여 1-[(4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)-3-(트라이플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온(9㎎, 51% 수율, 95% 순도)을 제공하였다. LCMS: Rt = 0.80분, m/z 457.1 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 1H), 6.58-6.70 (m, 1H), 6.39 (br t, *J* = 15.18 Hz, 1H), 5.73 (br d, *J* = 10.54 Hz, 1H), 5.67 (br s, 1H), 4.11-4.22 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 1H), 3.37 (br dd, *J* = 5.52, 14.31 Hz, 1H), 2.18-2.38 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로폼-d) d -54.80 (d, *J* = 5.45 Hz, 3F).

[0768] **실시예 63**: N-((*시스*)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드



[0769]

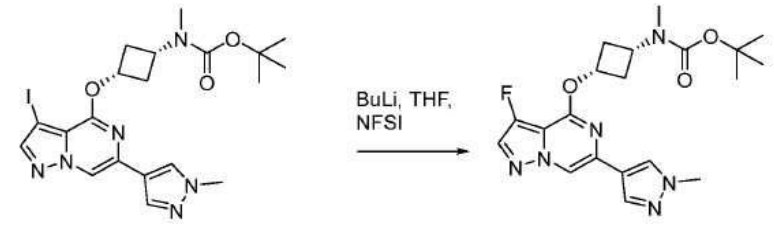
[0770] *tert-부틸 ((시스)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*



[0771]

[0772] 무수 THF(10㎖) 중의 *tert*-부틸 ((*시스*)-3-하이드록시사이클로부틸)(메틸)카바메이트(175㎎, 868㎛ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 소듐 *tert*-부톡사이드(132㎎, 1.37㎜ol)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 10분 후, 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(300㎎, 834㎛ol)을 차가운 불균질 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 18시간 후, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트로 여과하였다. 농축된 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 20-65% 에틸 아세테이트)로 정제시켜 *tert*-부틸 ((*시스*)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(252㎎, 58% 수율)를 제공하였다. LCMS: Rt = 1.00분, m/z 525.2.

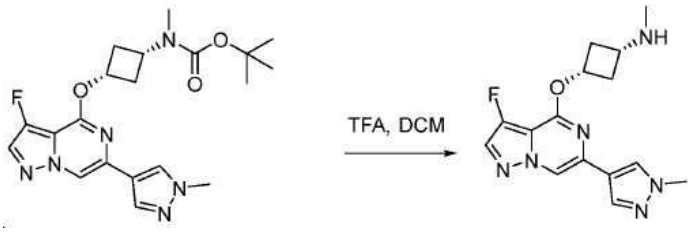
[0773] *tert*-부틸 ((*시스*)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성



[0774]

[0775] THF(3㎖) 중의 *tert*-부틸 ((*시스*)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(292㎎, 557㎛ol)의 용액을 -78℃까지 냉각시키고, 부틸리튬(2.5M, 267.30㎕)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 그 다음 THF(1㎖) 중의 N-플루오로벤젠설폰이미드(211㎎, 668㎛ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 계속 교반하였다. 수성 NH_4Cl을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 반응을 EtOAc로 희석시키고, 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축된 잔류물을 정제시켜(FCC, SiO_2, 0-70% EtOAc/DCM) *tert*-부틸 ((*시스*)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)-카바메이트(75.5㎎, 33% 수율)를 비정질 고체로 제공하였다. LCMS, Rt = 0.92분, m/z 439.2, 317.1. ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로폼-d) δ -174.02 (br s, 1F).

[0776] (*시스*)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로부탄-1-아민의 합성



[0777]

[0778] DCM(1㎖) 중의 *tert*-부틸 ((*시스*)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(76㎎, 181㎛ol)의 용액에 TFA(1.49g, 13.1㎜ol, 1㎖)를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 조물질을 농축시켜 (*시스*)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로부탄-1-아

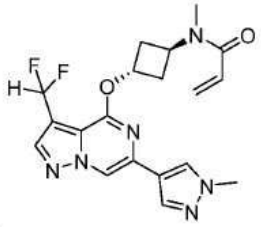
민(166㎎, 조물질, 트라이플루오로아세트산)을 조물질로서 제공하였고, 그대로 다음 단계에 사용하였다. LCMS: Rt = 0.57분, m/z 317.1.

[0779] *N-((시스)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*

[0780]

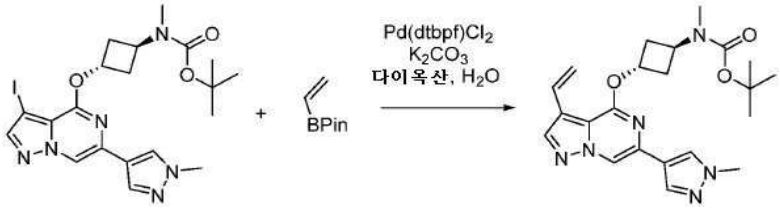
[0781] DCM(5㎖) 중의 (*시스*)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로부탄-1-아민(166㎎, 386 μmol, 트라이플루오로아세트산)의 용액에 TEA(78㎎, 771 μmol, 108㎕)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, 아크릴로일 클로라이드(42㎎, 463 μmol, 38㎕)를 첨가하고, 3분 동안 교반을 계속하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$로 반응을 정지시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축된 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/MeOH 0-30%)에서 크로마토그래피하여 잔류물을 제공하였고, 이것을 분취용 HPLC(10-90% H_2O/ACN)로 정제시켜 N-((*시스*)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드(30.1㎎, 15% 수율, 95% 순도, 트라이플루오로아세트산)를 제공하였다. LCMS: Rt = 0.70분, m/z 371.2 $[M+H]^+$, 393.2 $[M+Na]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.06 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.75 (br d, *J* = 3.51 Hz, 1H), 6.58 (br dd, *J* = 10.92, 16.69 Hz, 1H), 6.35 (br d, *J* = 19.07 Hz, 1H), 5.79 (br d, *J* = 10.79 Hz, 1H), 5.17-5.25 (m, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.11 (br s, 3H), 3.00 (br s, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.43 (br s, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로폼-d) δ -75.97 (s, 3F), -173.35 (br s, 1F).

[0782] **실시예 64**: N-((*트랜스*)-3-((3-(다이플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,4-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸-N-메타크릴아마이드



[0783]

[0784] *tert-부틸 메틸((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-바이닐피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*

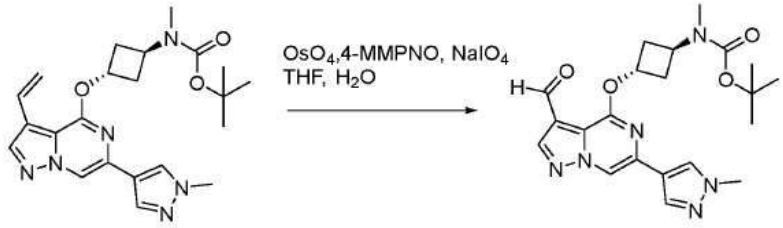


[0785]

[0786] 마이크로파 바이알에 *tert*-부틸 ((*트랜스*)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(135㎎, 257 μmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-바이닐-1,3,2-다이옥사보롤란(79㎎, 515 μmol, 87㎕), 다이-*tert*-부틸(사이클로펜틸)포스판;다이클로로팔라듐;철(34㎎, 51 μmol) 및 탄산칼륨(100㎎, 721 μmol)을 충전시키고, N_2 하에 두었다. 바이알 뚜껑을 닫고, 다이옥산(1.2㎖) 및 물(0.3㎖)을 주사기를 통해 첨가하고, 적색 혼합물을 다시 N_2 하에 두었다(2주기). 5분 동안 RT에서 교반한 후, 혼합물을 90℃까지

가열시키고, 그 온도에서 5시간 동안 교반하였다. RT까지 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발시키고, 잔류 물질을 10g Si-SPE(헵탄/EtOAc=5/1에서 Rf=0.27)에서 정제시켜 *tert*-부틸 메틸((*트랜스*)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-바이닐피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(110mg, 91% 수율, 90% 순도)를 황색 검으로서 제공하였다.

[0787] *tert-부틸 ((트랜스)-3-((3-폼일-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*

[0788] 

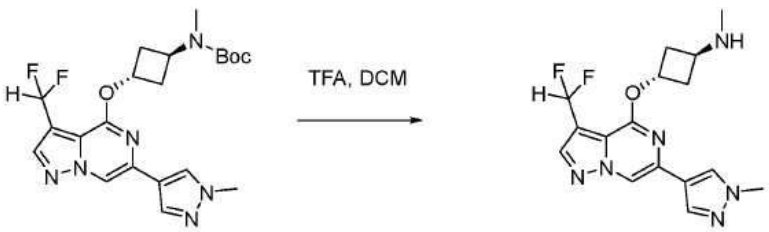
[0789] 바이알에 *tert*-부틸 메틸((*트랜스*)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-바이닐피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(110mg, 259 μmol) 및 물(0.5mℓ) 및 THF(1.5mℓ)를 충전시키고, 빙욕에서 냉각시켰다. 그 다음, 사산화오스뮴(132mg, 26 μmol, 5% 순도; 레진-결합됨) 및 4-메틸-4-옥사이도-몰폴린-4-윰(30mg, 259 μmol)을 첨가하고, 1시간 동안 빙욕에서 교반을 계속하였다. 그 다음, 소듐 (메타)퍼아이오데이트(111mg, 518 μmol)를 첨가하고, 수욕에서의 교반을 계속하고, 반응 혼합물을 RT까지 밤새 가온시켰다. 그 다음 포화 $Na_2S_2O_3$, 그 다음 DCM을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 유기상을 분리시키고, 건조시키고, 진공에서 증발시켜 암녹색의 끈적이는 검을 제공하였다. 이 물질을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+Na)^+$: 449.4.

[0790] *tert-부틸 ((트랜스)-3-((3-(다이플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*

[0791]

[0792] 바이알 *tert*-부틸 ((*트랜스*)-3-((3-폼일-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(90mg, 211 μmol) 및 DCM(2mℓ)을 충전시키고, N_2 하에 두고, 빙욕에서 냉각시켰다. 그 다음, N-에틸-N-(트라이플루오로-설파닐)에탄아민(68mg, 422 μmol, 56㎕)를 교반하면서 적가하였다. 교반을 밤새 계속하였고, 그 동안 혼합물을 rt까지 서서히 가온시켰다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 실리카겔 첨가하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시키고, 잔류 물질을 5g Si-SPE(EtOAc에서 Rf=0.5)에서 정제시켜 *tert*-부틸 ((*트랜스*)-3-((3-(다이플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(45mg, 43% 수율, 90% 순도)를 연황색의 끈적이는 검으로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 449.5.

[0793] *(트랜스)-3-((3-(다이플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로부탄-1-아민의 합성*

[0794] 

[0795] RT에서 교반하면서 DCM(2mℓ) 중의 *tert*-부틸 ((*트랜스*)-3-((3-(다이플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피

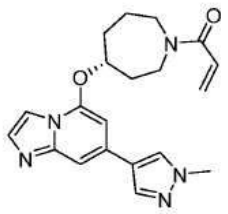
라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(40mg, 89 μmol)의 용액에 TFA(102mg, 892 μmol, 68㎕)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 생성물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 2g SCX 칼럼에서 정제시키고 휘발성 물질을 제거한 후 (트랜스)-3-((3-(다이플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로부탄-1-아민(28mg, 81% 수율, 90% 순도)을 황색 검으로서 제공하였다.

[0796] *N-((트랜스)-3-((3-(다이플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*

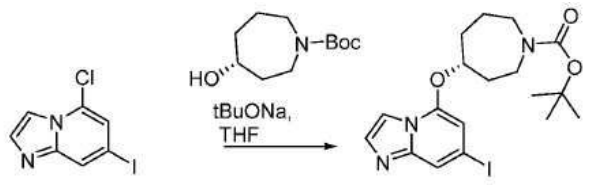
[0797]

[0798] 바이알에 (*트랜스*)-3-((3-(다이플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로부탄-1-아민(28mg, 80 μmol) 및 THF(1mℓ)를 충전시켰다. 그 다음, 아크릴로일 클로라이드(7.2mg, 80 μmol)를 첨가하였고, 그 때 침전이 즉시 일어났다. 그 다음, TEA(12mg, 121 μmol, 17㎕)를 첨가하고, RT에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 휘발성 물질을 진공 하에서 증발시키고, 잔류 물질을 염기성 분취용-HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 30mm×50mm 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 60%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 60mℓ/분)에서 정제시키고 HPLC 분획의 동결건조 후 N-((*트랜스*)-3-((3-(다이플루오로메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드(6.8mg, 19% 수율, 90% 순도)를 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 403.4. ^1H NMR (클로로폼-d, 400MHz): δ = 10.39-10.44 (m, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 6.50-6.66 (m, 1H), 6.31 (br d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.72 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.64-2.84 (m, 2H).

[0799] **실시예 65**: 1-[(4R)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-5-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온

[0800] 

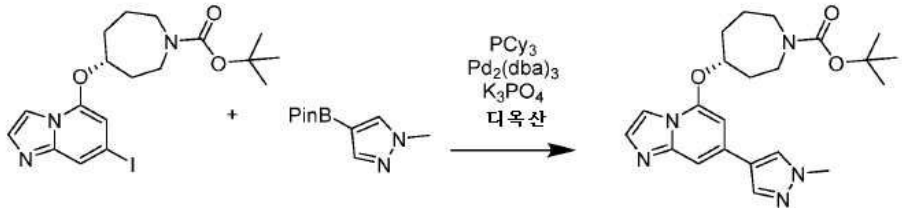
[0801] *tert-부틸 (4R)-4-(7-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)옥시아제판-1-카복실레이트의 합성*

[0802] 

[0803] 무수 THF(2mℓ) 중의 5-클로로-7-아이오도-이미다조[1,2-a]피리딘(155mg, 557 μmol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 소듐 *tert*-부톡사이드(93mg, 970 μmol)를 차가운 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 15분 후, *tert*-부틸 (4R)-4-하이드록시아제판-1-카복실레이트(142mg, 661 μmol)를 차가운 불균질 혼합물에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 5-클로로-7-아이오도-이미다조[1,2-a]피리딘의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 19시간 후, 주의 깊게 물을 서서히 첨가하여 반응을 정지시키고, 그 다음 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기물을 풀링시키고, 그 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 20-65% 에틸 아세테이

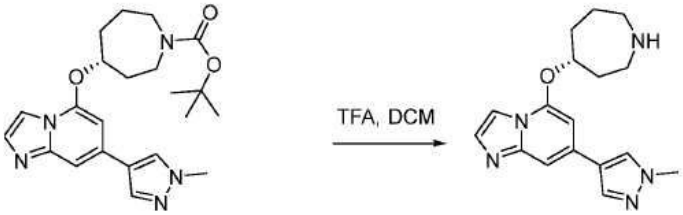
트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 밝은 황색 오일을 *tert*-부틸 (4R)-4-(7-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)옥시아제판-1-카복실레이트(119㎎, 47% 수율)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 458.0 $(M+H)^+$.

[0804] *tert-부틸 (4R)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-5-일]옥시아제판-1-카복실레이트의 합성*

[0805] 

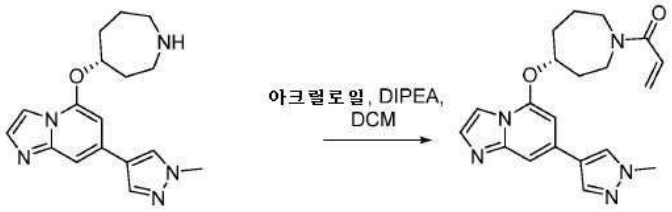
[0806] 다이옥산(1㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-(7-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)옥시아제판-1-카복실레이트(119㎎, 260㎛ol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(111㎎, 534㎛ol), 트라이사이클로헥실포스판(19.4㎎, 69㎛ol), 트리스(다이벤질리덴아세톤) 다이팔라듐(25.4㎎, 28㎛ol) 및 인산칼륨 삼염기성(1M, 0.8㎖)을 함유하는 바이알을 탈기시키고, 그 다음 질소를 다시 충전시켰다. 진공 및 질소로의 재충전(x3) 후, 이 반응물을 90℃까지 가열시키고, LCMS로 모니터링하였다. 2시간 후, 물을 서서히 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 20-100%[3:1 에틸 아세테이트: 에탄올])로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 황색 필름을 *tert*-부틸 (4R)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-5-일]옥시아제판-1-카복실레이트(75.9㎎, 71% 수율)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 412.1 $(M+H)^+$.

[0807] *5-[(4R)-아제판-4-일]옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘의 합성*

[0808] 

[0809] 무수 다이클로로메탄(0.5㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-5-일]옥시아제판-1-카복실레이트(76㎎, 184㎛ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 트라이플루오로아세트산(149㎎, 1.31㎜ol, 0.1 ㎖)을 차가운 혼합물에 주의 깊게 적가하였다. TFA의 첨가 완결 시, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, LCMS로 모니터링하였다. 19시간 후, 이 반응물을 주의 깊게 감압 하에서 농축시켜 밝은 황색 필름을 5-[(4R)-아제판-4-일]옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘(조물질, 트라이플루오로아세트산)으로서 제공하였고, 이것을 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 312.0 $(M+H)^+$.

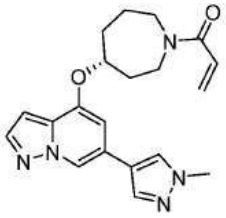
[0810] *1-[(4R)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-5-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온의 합성*

[0811] 

[0812] -25℃에서 무수 THF(1㎖) 중의 5-[(4R)-아제판-4-일]옥시-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘(79㎎, 254㎛ol, 트라이플루오로아세트산)을 함유하는 바이알에 휴닉 염기(445㎎, 3.44㎜ol, 0.6㎖)를 주의 깊게 첨가하였다. 4분 후, 아크릴로일 클로라이드(45㎎, 492㎛ol, 0.04㎖)를 차가운 불균질 용액에 주의 깊게 적가하였다. 아크릴로일 클로라이드의 첨가 완료 시, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, LCMS 및 TLC로 모니터링하였다. 3분

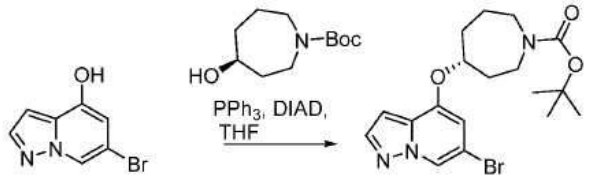
후, 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 40-100%[3:1 에틸 아세테이트:에탄올])로 정제시키고, 그 다음 다이클로로메탄 중의 20% 메탄올로 플러싱하였다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 67mg의 무색 필름을 제공하였고, 이것을 질량 직접 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5에서 50%의 B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)의 구배, 유량 30㎖/분)로 추가로 정제시켰다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 무색 필름을 1-[(4R)-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-5-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온(1.6mg, 2% 수율)으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ = 8.52 - 8.12 (m, 2H), 8.02 - 7.64 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.96 - 6.77 (m, 2H), 6.23 - 6.13 (m, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 5.28 - 5.16 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 3H), 3.84 - 3.46 (m, 6H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 1H). LCMS: m/z = 366.1 (M+H)+.

[0813] **실시예 66**: 1-[(4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온



[0814]

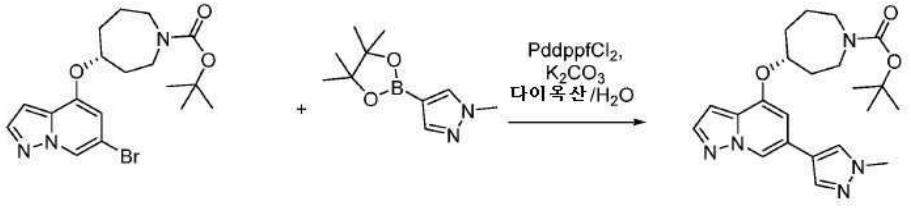
[0815] *tert-부틸 (4R)-4-(6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시아제판-1-카복실레이트의 합성*



[0816]

[0817] THF(5㎖) 중의 *tert*-부틸 (4S)-4-하이드록시아제판-1-카복실레이트(303mg, 1.41mmol), 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-4-올(300mg, 1.41mmol) 및 트라이페닐포스핀(554mg, 2.11mmol)의 용액에 DIAD(342mg, 1.69mmol, 333㎕)를 첨가하고, RT에서 16시간 동안 교반하였다. 농축된 조물질을 실리카겔(헵탄/EtOAc 0-60%)에서 크로마토그래피하여 *tert*-부틸 (4R)-4-(6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시아제판-1-카복실레이트(255mg, 42% 수율, 95% 순도)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS: Rt = 1.00분, m/z 356.1, 412.1 $(M+H)^+$.

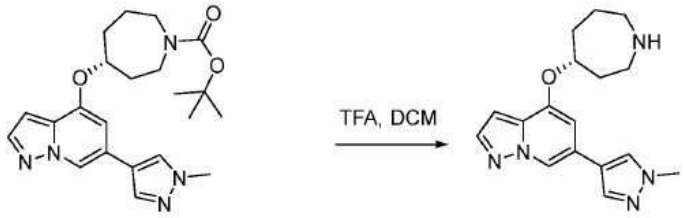
[0818] *tert-부틸 (4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트의 합성*



[0819]

[0820] 다이옥산(3㎖) 및 물(0.5㎖) 중의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(194mg, 932㎛ol), Pd(dppf)Cl_2 DCM(51mg, 62㎛ol) 및 K_2CO_3(258mg, 1.86mmol)의 용액을 탈기시키고, 16시간 동안 95℃까지 가열시켰다. RT까지 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(헵탄/EtOAc 0-100%)에서 크로마토그래피하여 *tert*-부틸 (4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(192mg, 71% 수율, 95% 순도)를 황색 겔로서 제공하였다. LCMS: Rt = 0.87분, m/z 412.3 $(M+H)^+$.

[0821] *4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘의 합성*



[0822]

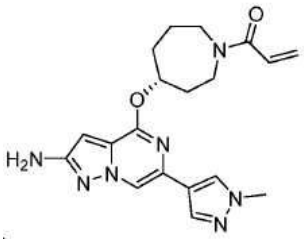
[0823] DCM(1㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(192㎎, 467㎛ol)의 용액에 TFA(1.49g, 13.1㎜ol, 1㎖)를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 조물질을 농축시켜 4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘(345㎎, 조물질, 트라이플루오로아세트산)을 제공하였고, 이것을 다음 단계에 그대로 사용하였다. LCMS: Rt = 0.50분, m/z 312.1 $(M+H)^+$.

[0824] *1-[(4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온의 합성*

[0825]

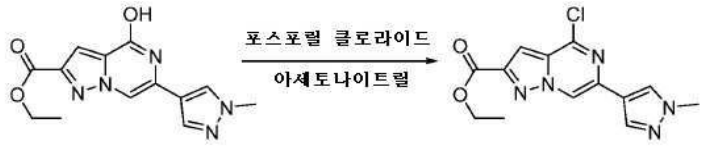
[0826] DCM(10㎖) 중의 4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘(345㎎, 811㎛ol, 트라이플루오로아세트산)의 용액에 TEA(164㎎, 1.62㎜ol, 226㎕)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 0℃까지 냉각시킨 후, 아크릴로일 클로라이드(88㎎, 973㎛ol, 79㎕)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$로 반응을 정지시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축된 잔류물을 실리카겔(EtOAc/MeOH 0-30%)에서 크로마토그래피하여 1-[(4R)-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온(112.1㎎, 36% 수율, 95% 순도)을 제공하였다. LCMS: Rt = 0.62분, m/z 366.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 1.76 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.26 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.02 Hz, 1H), 6.55-6.66 (m,2H), 6.44 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 6.31-6.41 (m, 1H), 5.68-5.75 (m, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63-3.80 (m, 2H), 3.45-3.61 (m, 2H), 2.07-2.25 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.69-1.86 (m, 1H).

[0827] **실시예 67**: 1-[(4R)-4-[2-아미노-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온



[0828]

[0829] *에틸 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트의 합성*

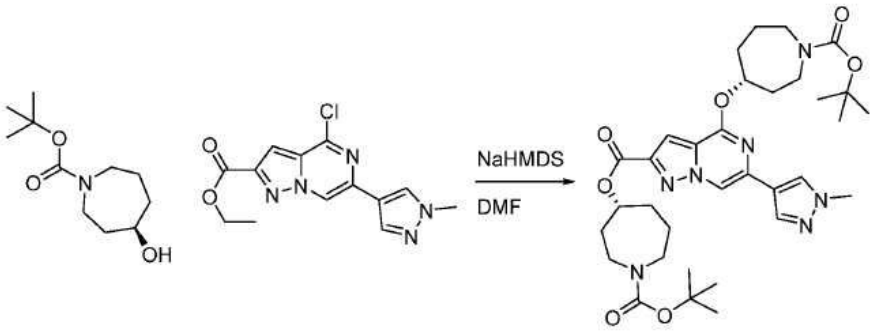


[0830]

[0831] 질소 하에서 무수 아세토나이트릴(2㎖) 중의 에틸 4-하이드록시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-

2-카복실레이트(130mg, 454 μmol)의 현탁액에 포스포릴 클로라이드(1.11g, 7.27mmol, 677㎕)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 17시간 동안 80℃까지 가열시켰다. RT까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 주의 깊게 반응정지시켰다. 층을 분리시키고, 유기층을 포화 중탄산염 용액(2 x) 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 에틸 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었고, 이것을 직접 사용하였다 정량적인 수율로 추정하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 4.50 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 3.97 - 4.01 (m, 3 H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H). LCMS: m/z = 306.3 [M+H]+.

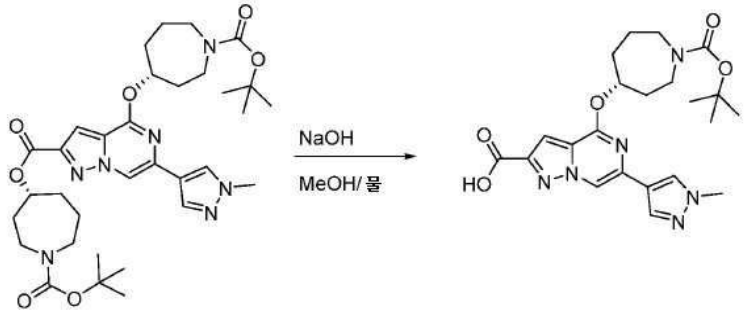
[0832] *(R)-1-(tert-부톡시카보닐)아제판-4-일 4-(((R)-1-(tert-부톡시카보닐)아제판-4-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트의 합성*



[0833]

[0834] 질소 하에서 20℃에서 무수 DMF(2㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-하이드록시아제판-1-카복실레이트(232mg, 1.08mmol)의 용액에 NaHMDS(1M, 1.08㎖)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 무수 DMF(2㎖) 중의 에틸 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트(150mg, 491 μmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하고, H_2O(1㎖)로 반응정지시키고, EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 염수(3 x)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0-100% EtOAc)로 정제시켜 [(4R)-1-*tert*-부톡시카보닐아제판-4-일] 4-[(4R)-1-*tert*-부톡시카보닐아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트(136mg, 42% 수율)를 연황색 발포체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.23 (s, 1 H), 7.76 - 7.90 (m, 2 H), 5.55 (br s, 1 H), 5.22 - 5.32 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.58 - 3.72 (m, 2 H), 3.30 - 3.58 (m, 6 H), 2.06 - 2.25 (m, 4 H), 1.89 - 2.06 (m, 6 H), 1.69 - 1.84 (m, 2 H), 1.51 (s, 9 H), 1.49 (s, 9 H). LCMS: m/z = 654.7 [M+H]+.

[0835] *(R)-4-((1-(tert-부톡시카보닐)아제판-4-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산의 합성*

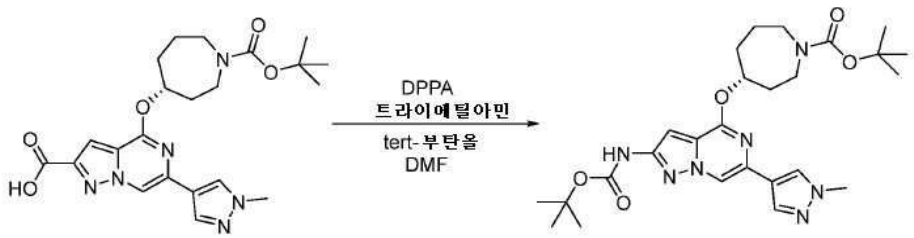


[0836]

[0837] 메탄올(400㎕) 중의 [(4R)-1-*tert*-부톡시카보닐아제판-4-일] 4-[(4R)-1-*tert*-부톡시카보닐아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트(41mg, 63 μmol)의 용액에 수산화나트륨 용액(2M, 94㎕)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl 용액(1M, 188㎕)으로 반응정지시키고, EtOAc 및 물로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다.

4-[(4R)-1-*tert*-부톡시카보닐아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산을 백색 고체로서 얻었고, 이것을 직접 사용하였다. 정량적인 수율로 추정하였다. LCMS: m/z = 457.4 [M+H]+.

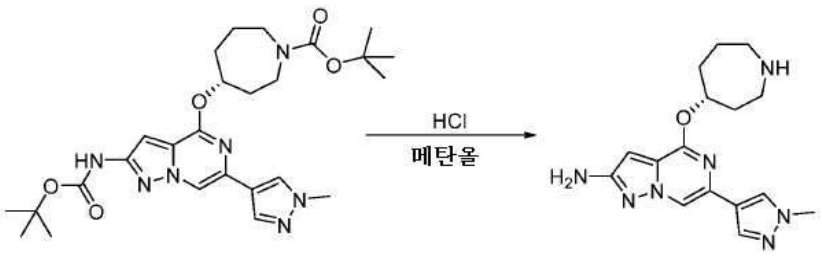
[0838] *tert*-부틸 (R)-4-((2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성



[0839]

[0840] 무수 DMF(1㎖) 및 *tert*-부탄올(0.5㎖) 중의 4-[(4R)-1-*tert*-부톡시카보닐아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산(110mg, 241㎛ol)의 용액에 트라이에틸아민(37mg, 361㎛ol, 50㎕), 그 다음 DPPA(99mg, 361㎛ol, 78㎕)를 rt에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 교반하고, RT까지 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물, 염수(3x)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-5% MeOH)로 정제시켰다. *tert*-부틸 (4R)-4-[2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(38mg, 30% 수율)를 오일로서 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.99 (s, 1 H), 7.72 - 7.84 (m, 2 H), 7.33 (br s, 1 H), 6.82 - 7.05 (bs, 1 H), 5.47 - 5.55 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.58 - 3.76 (m, 2 H), 3.45 - 3.56 (m, 2 H), 1.88 - 2.03 (m, 6 H), 1.50 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H). LCMS: m/z = 528.3 [M+H]+.

[0841] *(R)-4-(아제판-4-일옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-아민 비스하이드로클로라이드의 합성*



[0842]

[0843] 메탄올(0.6㎖) 중의 *tert*-부틸 (4R)-4-[2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(38mg, 72㎛ol)의 용액에 HCl(다이옥산 중의 4M, 360㎕)을 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 2시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-아민(2하이드로클로라이드)를 회백색 고체로서 얻었고, 이것을 직접 사용하였다 정량적인 수율로 추정하였다. LCMS: m/z = 328.1[M+H]+.

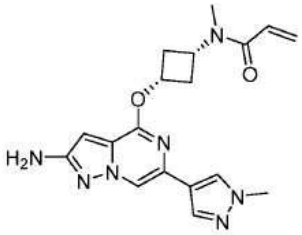
[0844] *1-[(4R)-4-[2-아미노-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온의 합성*

[0845]

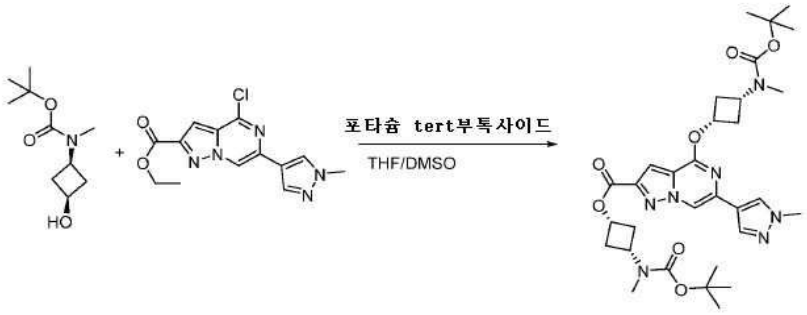
[0846] 질소 하에서 무수 THF(1㎖) 및 무수 DMF(0.5㎖) 중의 조물질 4-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-아민(28mg, 70㎛ol, 2하이드로클로라이드)의 현탁액에 트라이에틸아민(21mg, 210㎛

mol, 29㎕)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 0℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(6mg, 70 μmol, 6㎕)를 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 용액으로 반응정지시키고 EtOAc로 희석시킨 후, 층을 분리시켰다. 유기층을 염수(3x)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제시키고, 목저하는 생성물을 분취용 TLC(96:4 DCM/MeOH)로 추가로 정제시켰다. 1-[(4R)-4-[2-아미노-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온(4.2mg, 15% 수율, 95% 순도)을 회백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.93 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.68 - 7.76 (m, 1 H), 6.58 - 6.67 (m, 1 H), 6.36 - 6.43 (m, 1 H), 5.94 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 5.72 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.49 - 5.60 (m, 1 H), 4.02 (br s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.80 - 3.94 (m, 1 H), 3.55 - 3.77 (m, 3 H), 2.11 - 2.32 (m, 3 H), 1.93 - 2.11 (m, 2 H), 1.77 - 1.90 (m, 1 H). LCMS: m/z = 382.1 [M+H]+.

[0847] **실시예 68**: N-((*시스*)-3-((2-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드

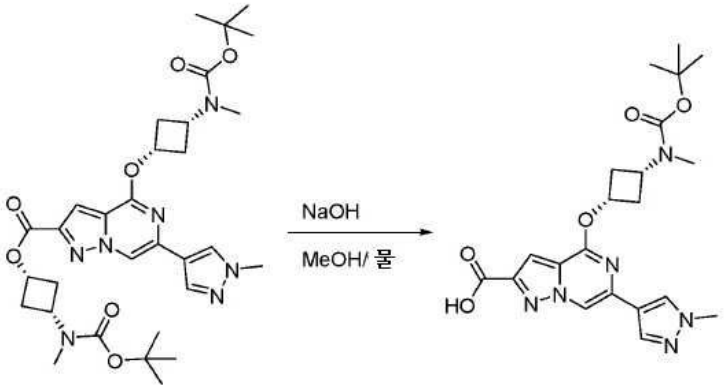
[0848] 

[0849] *(시스)-3-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로부틸 4-((시스)-3-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로부톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트의 합성*

[0850] 

[0851] 질소 하에서 무수 THF(4㎖) 및 무수 DMSO(1㎖) 중의 에틸 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트(300mg, 981 μmol) 및 *tert*-부틸 ((*시스*)-3-하이드록시사이클로부틸)(메틸)-카바메이트(494mg, 2.45mmol)의 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 용액(THF 중의 1M, 2.45㎖)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 RT까지 가온시키고, RT에서 2시간 동안 교반하고, H_2O(1㎖)로 반응정지시키고, EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 염수(2×)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0-100% EtOAc)로 정제시켜 (*시스*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로부틸 4-((*시스*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로부톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트(250mg, 41% 수율)를 연황색 발포체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.23 (s, 1 H), 7.74 - 7.92 (m, 2 H), 5.55 (br s, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.59 - 3.74 (m, 2 H), 3.39 - 3.59 (m, 5 H), 3.29 - 3.39 (m, 1 H), 1.89 - 2.32 (m, 10 H), 1.69 - 1.84 (m, 2 H), 1.48 - 1.53 (m, 18 H). LCMS: m/z = 471.2 [M+H]+.

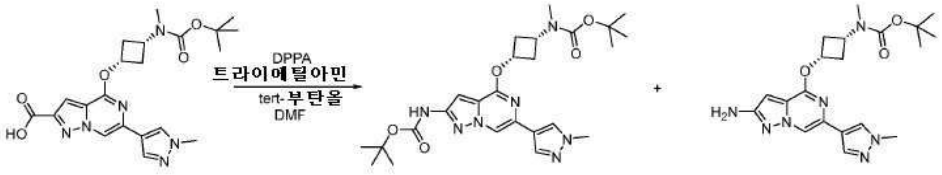
[0852] *4-((시스)-3-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로부톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산의 합성*



[0853]

[0854] 메탄올(1㎖) 중의 (*시스*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로부틸 4-((*시스*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로부톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실레이트(332㎎, 531 μmol)의 용액에 수산화나트륨 용액(2M, 266㎕)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하였다. HCl(1M, 531㎕)로 반응정지시키고 EtOAc 및 물로 희석시킨 후, 층을 분리시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 4-((*시스*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로부톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산을 백색 고체로서 얻었고, 직접 사용하였다. 정량적인 수율로 추정하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.26 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 5.05 - 5.16 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.84 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.32 - 2.42 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H). LCMS: m/z = 443.1 [M+H]+.

[0855] *tert*-부틸 *((시스)-3-((2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*

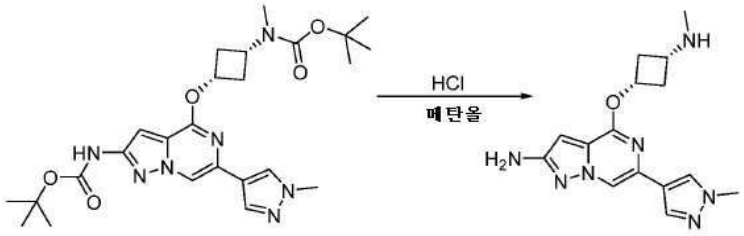


[0856]

[0857] 무수 DMF(1㎖) 및 *tert*-부탄올(0.5㎖) 중의 4-((*시스*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)사이클로부톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산(115㎎, 260 μmol)의 용액에 트라이에틸아민(39㎎, 390 μmol, 54㎕), 그 다음 DPPA (107㎎, 390 μmol, 84㎕)를 rt에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 교반하고, RT까지 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물, 염수(3x)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄/EtOAc 0-100%)로 정제시켰다. *tert*-부틸 ((*시스*)-3-((2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(26㎎, 20% 수율)를 백색 발포체로서 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.30-8.00 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.82 - 7.09 (b s, 1 H), 5.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.94 - 3.99 (m, 3 H), 2.80 - 2.92 (m, 2 H), 2.86 (s, 3H), 2.33 (m, 2 H), 1.55 (s, 9 H), 1.49 (s, 9 H). LCMS: m/z = 514.2 [M+H]+.

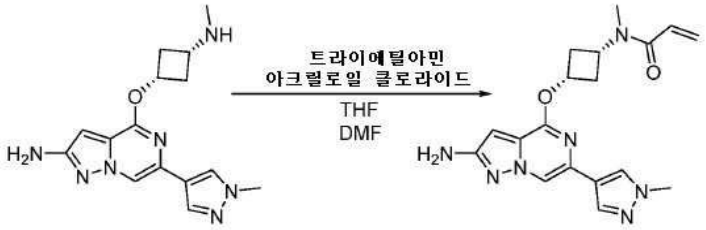
[0858] *tert*-부틸 ((*시스*)-3-((2-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(16㎎, 15% 수율)를 오일로서 또한 단리시켰다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.94 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 5.01 - 5.10 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.01 - 4.09 (b s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.83 - 2.93 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.28 - 2.42 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H). LCMS: m/z = 414.2 [M+H]+.

[0859] *6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((시스)-3-(메틸아미노)사이클로부톡시)피라졸로[1,5-a]피라진-2-아민의 합성*

[0860] 

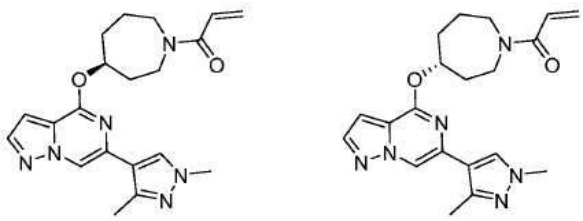
[0861] 무수 메탄올(0.5㎖) 중의 *tert*-부틸 ((*시스*)-3-((2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(26㎎, 51㎛ol)의 용액을 HCl(다이옥산 중의 4M, 506㎕)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 고체가 형성되었다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((*시스*)-3-(메틸아미노)사이클로부톡시)피라졸로[1,5-a]피라진-2-아민(비스하이드로클로라이드)를 백색 고체로서 얻었고, 이것을 직접 사용하였다 정량적인 수율로 추정하였다. LCMS: m/z = 314.5 [M+H]+.

[0862] *N-((시스)-3-((2-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*

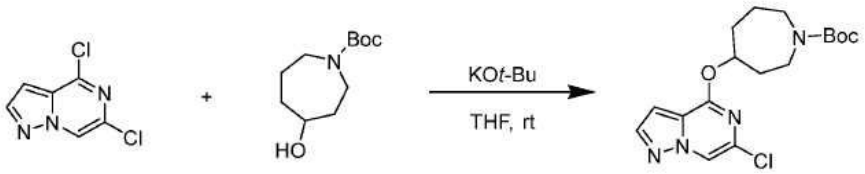
[0863] 

[0864] 무수 THF(0.5㎖) 및 무수 DMF(0.5㎖) 중의 조물질 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((*시스*)-3-(메틸아미노)사이클로부톡시)피라졸로[1,5-a]피라진-2-아민 비스하이드로클로라이드(14㎎, 36㎛ol)의 현탁액에 질소 하에서 트라이에틸아민(11㎎, 109㎛ol, 15㎕)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 0℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(3.3㎎, 36㎛ol, 3㎕)를 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 반응정지시키고, EtOAc로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 유기물을 염수(3x)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제시켰다. N-((*시스*)-3-((2-아미노-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드(4.4㎎, 32% 수율, 95% 순도)를 백색 발포체로서 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.94 (s, 1 H), 7.78 (br s, 1 H), 7.73 (br s, 1 H), 6.58 (dd, *J* = 16.8, 10.7 Hz, 1 H), 6.24 - 6.40 (m, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 5.71 (dd, *J* = 10.4, 1.8 Hz, 1 H), 5.13 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.83 및 4.30 (2 br s, 1 H), 4.02 (b s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.06 (br s, 3 H), 2.90 - 2.98 (m, 2 H), 2.51 및 2.36 (2br s, 2 H). LCMS: m/z = 368.1 [M+H]+.

[0865] **실시예 69**: (S)-1-(4-((6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 (R)-1-(4-((6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0866] 

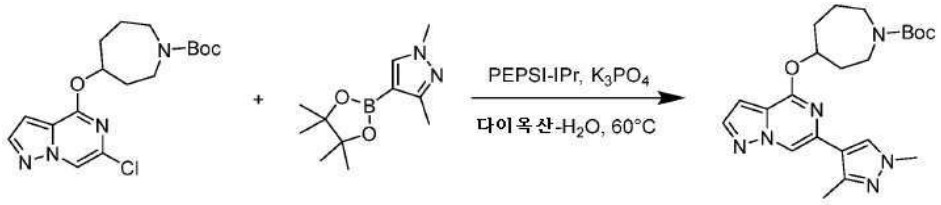
[0867] *tert-부틸-4-(6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시아제판-1-카복실레이트의 합성*



[0868]

[0869] THF(100㎖) 중의 tert-부틸-4-하이드록시아제판-1-카복실레이트(4.0g, 18.6mmol) 및 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(3.5g, 18.6mmol)의 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드(THF 중의 1M, 18.6㎖, 18.6mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 플라스크를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물질을 절반 부피로 농축시키고, EtOAc 및 물에 취하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중 0-60% EtOAc 구배를 사용하여 80g 실리카겔 칼럼으로 정제시켰다. 관련 분획을 합하여 tert-부틸-4-(6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시아제판-1-카복실레이트(4.32g, 63% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 367.1 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 - 1.47 (m, 9 H) 1.68 (br dd, *J* = 11.7, 5.4 Hz, 1 H) 1.83 (br s, 1 H) 1.90 - 1.98 (m, 3 H) 2.03 - 2.24 (m, 1 H) 3.34 - 3.53 (m, 4 H) 5.22 - 5.44 (m, 1 H) 6.88 - 6.98 (m, 1 H) 8.01 - 8.14 (m, 1 H) 8.65 - 8.76 (m, 1 H)

[0870] *tert-부틸-4-[6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트의 합성*



[0871]

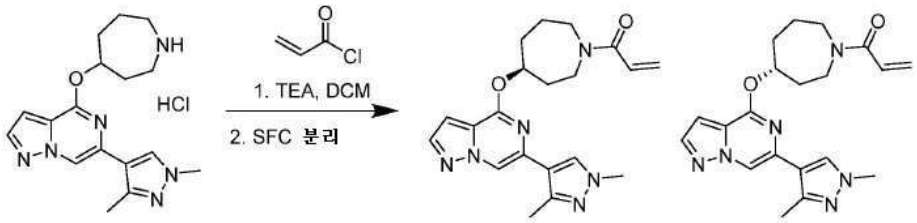
[0872] 마이크로파 바이알에 tert-부틸-4-(6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시아제판-1-카복실레이트(1M, 0.55㎖, 0.55mmol), 1,3-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(145mg, 0.65mmol), K_3PO_4(물 중의 1M, 1.09㎖), Pd-PEPPSI™-IPr(37mg, 55㎛ol) 및 다이옥산(5㎖)을 첨가하였다. 바이알 뚜껑을 닫고, 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 헵탄 중 40-70% EtOAc의 구배를 사용하여 12g 실리카겔 칼럼에서 정제시켰다. 관련 분획을 합하여 tert-부틸-4-[6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(136mg, 58% 수율)를 연황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 427.2 (M+H)+.

[0873] *4-[아제판-4-일]옥시-6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드의 합성*

[0874]

[0875] 다이옥산(2㎖) 중의 tert-부틸-4-[6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-카복실레이트(136mg, 0.32mmol)의 용액에 HCl(다이옥산 중의 4M, 0.8㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시켜 4-[아제판-4-일]옥시-6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(115mg, 조물질)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 327.1 (M+H)+.

[0876] *(S)-1-(4-((6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 (R)-1-(4-((6-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

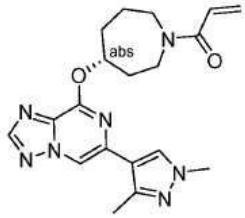


[0877]

[0878] 바이알에 DCM(4㎖) 중의 4-[아제판-4-일]옥시-6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(115㎎, 0.32㎜ol), 트라이에틸아민(193㎎, 1.9㎜ol, 266㎕) 및 프로프-2-엔오일 클로라이드(35㎎, 0.38㎜ol, 31㎕)를 순서대로 첨가하였다. 바이알을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMSO에 취하고, 플러그에 통과시켰다. 물질을 역상 정제(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5에서 50% 아세토나이트릴; 유량: 30㎖/분)를 통해 정제시켜 60.6㎎(50% 수율)의 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS m/z = 381.2 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 - 1.80 (m, 1 H) 1.86 - 2.10 (m, 4 H) 2.16 - 2.26 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 3.56 - 3.78 (m, 4 H) 3.81 (d, *J*=1.22 Hz, 3 H) 5.42 - 5.56 (m, 1 H) 5.65 - 5.74 (m, 1 H) 6.13 - 6.21 (m, 1 H) 6.75 - 6.87 (m, 2 H) 7.98 - 8.04 (m, 1 H) 8.08 - 8.15 (m, 1 H) 8.42 - 8.49 (m, 1 H).

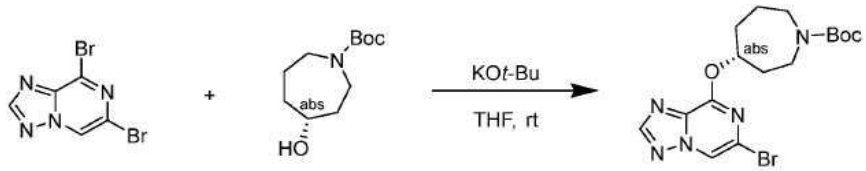
[0879] 물질을 하기 조건(칼럼: CHIRALPAK AD-H 30×250㎜, 5um; 방법: 30% MeOH, 개질제 없음, CO_2; 유량: 100㎖/분; ABPR: 120bar; MBPR: 40PSI; 칼럼 온도: 40℃)을 사용하여 카이럴적으로 정제시켰다. 제1 용리 피크 E1를 농축시켜 1-[-4-[6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온의 하나의 거울상이성질체 11.3㎎을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 381.2 (M+H)+. 제2 용리 피크 E2를 농축시켜 1-[4-[6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온의 제2 거울상이성질체 5.4㎎을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 381.2 (M+H)+. 두 이성질체의 입체화학은 배정하지 않았다.

[0880] **실시예 70**: 1-[(4R)-4-[[6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일]옥시]아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온



[0881]

[0882] *tert*-부틸 (4R) 4-((6-브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성

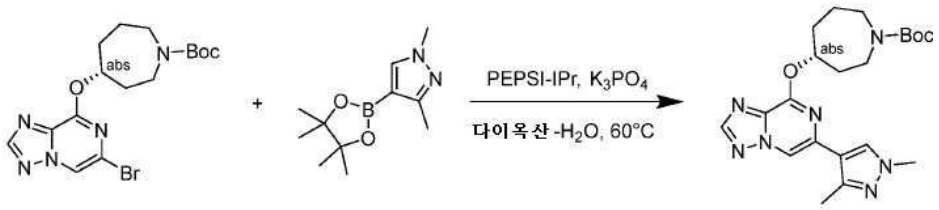


[0883]

[0884] THF(36㎖) 중의 tert-부틸 (4R)-4-하이드록시아제판-1-카복실레이트(775㎎, 3.60㎜ol) 및 6,8-다이브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진(1g, 3.60㎜ol)의 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드(THF 중의 1M, 3.6㎖, 3.6㎜ol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 플라스크를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물질을 절반 부피로 농축시키고, EtOAc 및 물에 취하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중 10-70% EtOAc 구배를 사용하여 40g 실리카겔 칼럼으로 정제시켰다. 관련 분획을 합하여 tert-부틸 (4R)-4-[(6-브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시]아제판-1-카복실레이트(1.48g, 2.79㎜ol, 77.5% 수율)를 백색 발포체로서 제공하였다. LCMS m/z = 414.0 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 (s, 9 H) 1.69 (br dd, *J*=8.85, 4.58 Hz, 1 H) 1.81 - 2.04 (m, 4 H) 2.10 - 2.31 (m,

1 H) 3.37 - 3.53 (m, 4 H) 5.27 - 5.39 (m, 1 H) 8.52 - 8.66 (m, 1 H) 8.97 - 9.15 (m, 1 H)

[0885] *tert-부틸 (4R)-4-[[6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일]옥시]아제판-1-카복실레이트의 합성*



[0886]

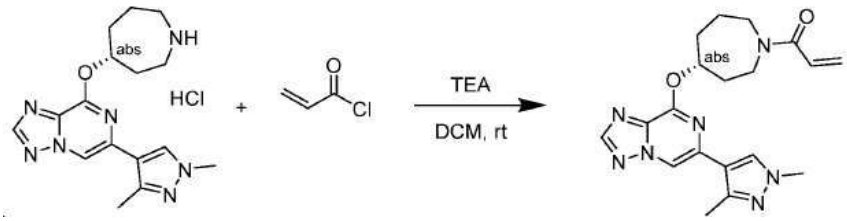
[0887] 마이크로파 바이알에 tert-부틸 (4R)-4-[(6-브로모-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일)옥시]아제판-1-카복실레이트(230mg, 0.56mmol), 1,3-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(149mg, 0.67mmol), K_3PO_4(물 중의 1M, 1.12mℓ), Pd-PEPPSI™-IPr(38mg, 55.8μmol) 및 다이옥산(5.00mℓ)을 첨가하였다. 바이알 뚜껑을 닫고, 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 헵탄 중 30-100% EtOAc의 구배를 사용하여 12g 실리카겔 칼럼에서 정제시켰다. 관련 분획을 합하여 tert-부틸 (4R)-4-[[6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일]옥시]아제판-1-카복실레이트(65mg, 27% 수율)를 연황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 428.2 (M+H)+

[0888] *8-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드의 합성*

[0889]

[0890] 다이옥산(5mℓ) 중의 tert-부틸 (4R)-4-[[6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일]옥시]아제판-1-카복실레이트(65mg, 0.15mmol)의 용액에 HCl(다이옥산 중의 4M, 0.38mℓ)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물질을 농축시켜 8-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(55.3mg, 100% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 328.1 (M+H)+.

[0891] *1-[(4R)-4-[[6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진-8-일]옥시]아제판-1-일]프로프-2-엔-1-온의 합성*

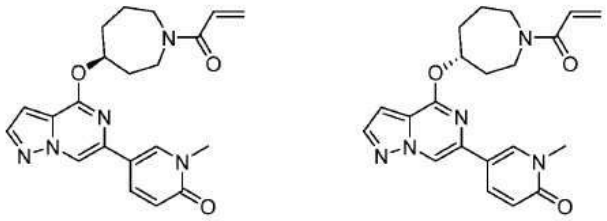


[0892]

[0893] 바이알에 DCM(4mℓ) 중의 8-[(4R)-아제판-4-일]옥시-6-(1,3-다이메틸피라졸-4-일)-[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(55.3mg, 0.15mmol), 트라이에틸아민(93mg, 0.92mmol, 128μℓ) 및 프로프-2-엔오일 클로라이드(17mg, 0.18mmol, 15μℓ)를 순서대로 첨가하였다. 바이알을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMSO에 취하고, 플러그에 통과시켰다. 물질을 역상 정제(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19×100mm; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5에서 40% 아세토나이트릴; 유량: 30mℓ/분)를 통해 정제시켜 26.4mg(45% 수율)의 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS m/z = 382.3 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 1.91 - 2.07 (m, 4 H) 2.21 - 2.31 (m, 1 H) 2.44 (d, *J*=1.22 Hz, 3 H) 3.49 -

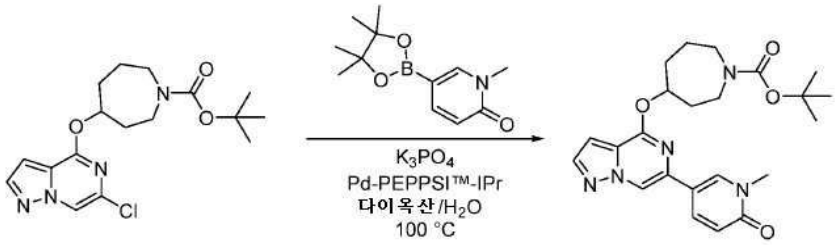
3.59 (m, 2 H) 3.66 - 3.76 (m, 2 H) 3.82 (d, *J*=1.83 Hz, 3 H) 5.41 - 5.54 (m, 1 H) 5.65 - 5.77 (m, 1 H) 6.11 - 6.22 (m, 1 H) 6.75 - 6.88 (m, 1 H) 8.11 - 8.23 (m, 1 H) 8.52 - 8.61 (m, 1 H) 8.69 - 8.78 (m, 1 H).

[0894] **실시예 71**: (S)-5-(4-((1-아크릴로일아제판-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 및 (R)-5-(4-((1-아크릴로일아제판-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온



[0895]

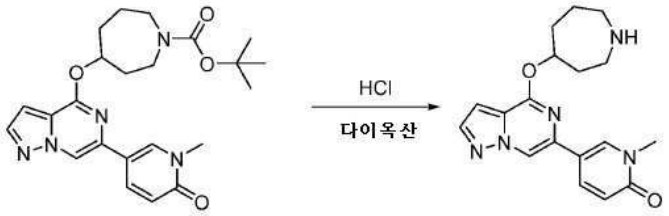
[0896] *tert*-부틸 4-((6-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성



[0897]

[0898] 다이옥산(5.0㎖) 중의 *tert*-부틸 4-((6-클로로피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(200㎎, 0.55㎜ol)를 함유하는 20-㎖ 신틸레이션 바이알에 1-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2(1*H*)-온(154㎎, 0.64㎜ol)을 첨가하였다. 다음으로, 수성 K_3PO_4(1M, 1.09㎜ol, 1.1㎖)를 반응 혼합물에 첨가하고, 그 다음 Pd-PEPPSI™-IPr(37㎎, 55 ㎛ol)을 첨가하였다. 바이알을 N_2로 퍼징하고, 100℃에서 밤새 가열시켰다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 Celite® 패드로 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 호박색 오일을 제공하였다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0에서 25%의 EtOAc 그 다음 100% [3:1 EtOAc:EtOH])로 정제시켜 *tert*-부틸 4-((6-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(155㎎, 65% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 440.0 $(M+H)^+$.

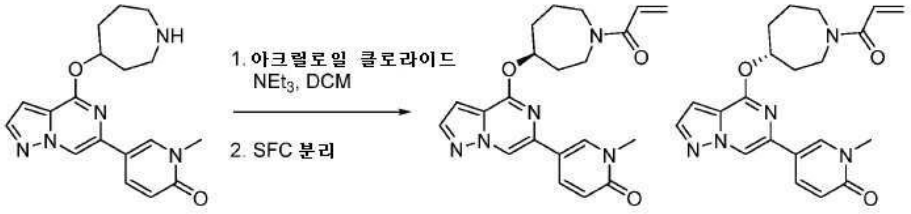
[0899] *5-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온의 합성*



[0900]

[0901] 다이옥산(1.4㎖) 중의 *tert*-부틸 4-((6-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(155㎎, 0.35㎜ol)의 용액에 HCl(다이옥산 중의 4M, 883㎕, 3.5㎜ol)을 첨가하였다. HCl 용액의 첨가 시 반응 혼합물은 즉시 불균질해졌고, 이것을 RT에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 감압 하에서 농축시켜 표제 화합물을 주황색 고체로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였고 100% 수율로 가정하였다. LC-MS: *m/z* = 361.9 $(M+Na)^+$.

[0902] *(S)-5-(4-((1-아크릴로일아제판-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 및 (R)-5-(4-((1-아크릴로일아제판-4-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온의 합성*

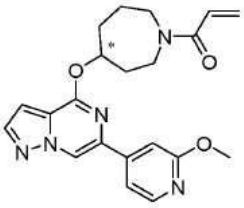


[0903]

[0904] DCM(1.4㎖) 중의 5-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-*a*]피라진-6-일)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온(120㎎, 0.35mmol)의 용액에 트라이에틸아민(99㎕, 0.71mmol), 그 다음 아크릴로일 클로라이드(57㎕, 0.71mmol)를 첨가하였다. 아크릴로일 클로라이드의 첨가 시 용액은 적색으로 변했고 불균질해졌으며, 이것을 RT에서 20분 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 실리카겔 카트리지에 로딩하였다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0에서 100%의 EtOAc, 그 다음 헵탄 중 0에서 15%의 MeOH)로 정제시켜 5-(4-((1-아크릴로일아제판-4-일)옥시)피라졸로[1,5-*a*]피라진-6-일)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온을 백색 고체로서 제공하였다(52.1㎎, 2단계에 걸쳐서 38%). LC-MS: *m/z* = 393.9 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.72 (br s, 1 H) 1.74 - 1.91 (m, 2 H) 1.95 - 2.49 (m, 6 H) 3.46 - 3.64 (m, 2 H) 3.65 - 3.73 (m, 4 H) 3.77 - 4.12 (m, 2 H) 5.46 - 5.65 (m, 1 H) 5.69 - 5.75 (m, 1 H) 6.35 - 6.43 (m, 1 H) 6.58 - 6.70 (m, 2 H) 6.73 - 6.78 (m, 1 H) 7.74 - 7.79 (m, 1 H) 7.91 (dd, *J* = 4.39, 2.38 Hz, 1 H) 7.95 - 8.11 (m, 1 H) 8.23 (d, *J* = 0.75 Hz, 1 H).

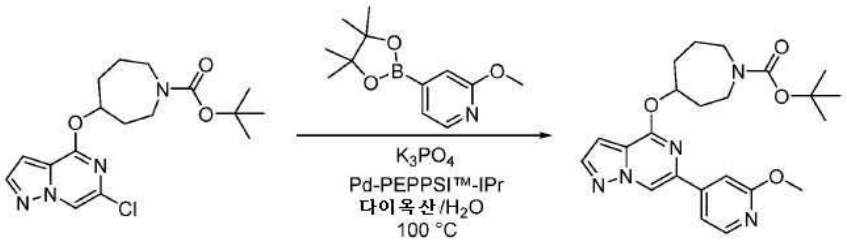
[0905] 라세미체 물질을 카이럴 SFC(Chiralpak AD-H 30×250㎜, 5㎛ 칼럼; 25% MeOH, CO_2, 개질제 없음; 유량 = 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분리시켜, 거울상이성질체, 즉 제1 용리 거울상이성질체 E1(7.0㎎, 100% ee, Rf=4.36분) 및 제2 용리 거울상이성질체 E2(임의로 *R*로 배정, 7.6㎎, 90% ee, Rf=4.77분)를 제공하였다.

[0906] **실시예 72**: 1-(4-((6-(2-메톡시피리딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(카이럴, 그러나 절대 화학은 알려지지 않음)



[0907]

[0908] *tert*-부틸 4-((6-(2-메톡시피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성

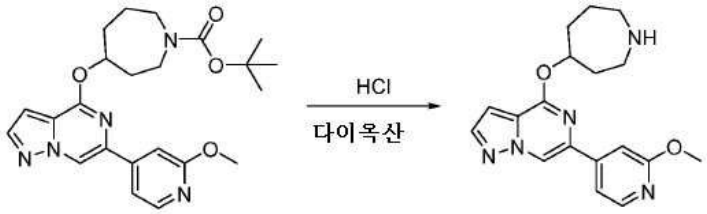


[0909]

[0910] 다이옥산(5.0㎖) 중의 *tert*-부틸 4-((6-클로로피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(200㎎, 0.55mmol)를 함유하는 20-㎖ 신틸레이션 바이알에 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(100㎎, 0.65mmol)을 첨가하였다. 그 다음 수성 K_3PO_4의 용액(1M, 1.09mmol, 1.09㎖)를 반응 혼합물에 첨가하고, 그 다음 Pd-PEPPSI™-IPr(37㎎, 55 μmol)을 첨가하였다. 바이알을 N_2로 퍼징하고, 100℃에서 밤새 가열시켰다. 반응 혼합물을 RT로 복귀시키고, 그 다음 Celite® 패드로 여과하였다. 감압 하에서의 농축은 조물질 생성물을 호박색 오일로서 제공하였다 조물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0에서 25%의 EtOAc)로 정제시켜 *tert*-부틸 4-((6-(2-메톡시피리딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(184㎎, 77% 수

율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 440.0 $(M+H)^+$.

[0911] *4-(아제판-4-일옥시)-6-(2-메톡시피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[0912]

[0913] 다이옥산(1.7㎖) 중의 *tert*-부틸 4-((6-(2-메톡시피리딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(184㎎, 0.42㎜ol)의 용액에 HCl의 용액(다이옥산 중의 4M, 1.05㎖, 4.2㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하고, 그 다음 진공에서 농축시켜 조물질 4-(아제판-4-일옥시)-6-(2-메톡시피리딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. 조 생성물을 추가로 정제시키지 않고 사용하였고 100% 수율로 가정하였다. LC-MS: *m/z* = 340.0 $(M+H)^+$.

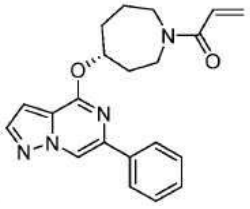
[0914] *카이럴 1-(4-((6-(2-메톡시피리딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

[0915]

[0916] RT에서 DCM(1.7㎖) 중의 조물질 4-(아제판-4-일옥시)-6-(2-메톡시피리딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진(142㎎, 0.42㎜ol)의 용액에 트라이에틸아민(0.29㎖, 2.09㎜ol), 그 다음 바로 아크릴로일 클로라이드(68㎕, 0.84㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물이 진한 적색으로 변했고 불균질해졌으며, 이것을 RT에서 20분 동안 교반하였다. 이 시간 후, 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$를 첨가하여 반응정지시키고, EtOAc로 희석시켰다. 생성된 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 추가로 추출하였다(3x). 합한 유기물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0에서 100%의 EtOAc)로 정제시켜 1-(4-((6-(2-메톡시피리딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(64.5㎎, 2단계에 걸쳐 39%)을 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 393.9 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.81 - 1.92 (m, 1 H) 1.97 - 2.13 (m, 2 H) 2.16 - 2.31 (m, 3 H) 3.62 - 3.85 (m, 4 H) 4.01 - 4.04 (m, 3 H) 5.64 - 5.70 (m, 1 H) 5.72 (dd, *J*=10.29, 2.01 Hz, 1 H) 6.39 (ddd, *J*=16.75, 7.72, 2.13 Hz, 1 H) 6.57 - 6.68 (m, 1 H) 6.80 (dd, *J* = 4.02, 2.01 Hz, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 7.98 (t, *J* = 2.01 Hz, 1 H) 8.24 (d, *J* = 5.27 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H).

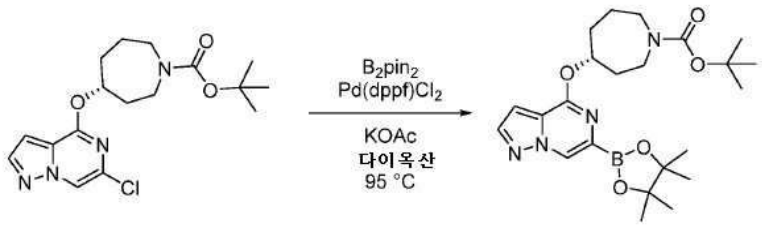
[0917] 라세미체 물질을 카이럴 SFC(Chiralpak IB 30×250㎜, 5㎛ 칼럼; 15% MeOH, CO_2, 개질제 없음; 유량 = 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분리시켜, 제1 용리 거울상이성질체 E1(12.2㎎, 100% ee, Rf=6.91분) 및 제2 용리 거울상이성질체 E2(3.6㎎, 96% ee, Rf=7.45분)를 제공하였다. 제2 거울상이성질체는 분리 불가능한 불순물을 함유하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않았다.

[0918] **실시예 73**: (*R*)-1-(4-((6-페닐피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0919]

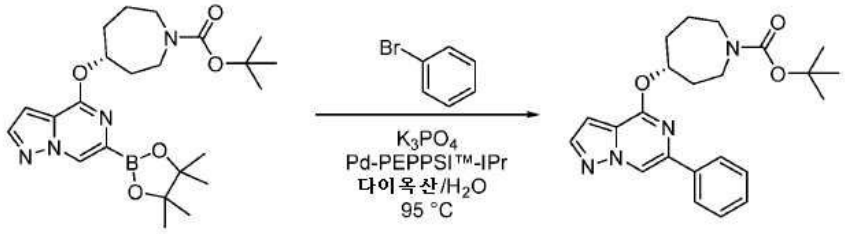
[0920] *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성



[0921]

[0922] 다이옥산(10㎖)에 용해된 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-클로로피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(734㎎, 2.0㎜ol)를 함유하는 20㎖ 신틸레이션 바이알에 비스(피나콜레이토)다이보론(610㎎, 2.4㎜ol)을 첨가하였다. 다음으로, KOAc(589㎎, 6.0㎜ol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 그 다음 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(293㎎, 0.40㎜ol)을 첨가하였다. 바이알을 N_2로 퍼징하고, 그 다음 밤새 95℃에서 교반하였다. 그 시간 후, 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, EtOAc의 도움으로 Celite® 패드로 여과하였다. 조물질을 실리카겔에 건식 로딩하고, 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0에서 40%의 EtOAc)로 정제시켜 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(744㎎, 81% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 399.2 $(M-86+Na)^+$.

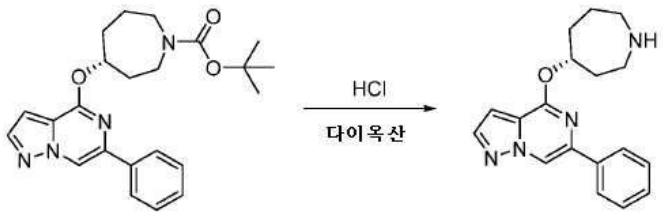
[0923] *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-페닐피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성



[0924]

[0925] 다이옥산(1.8㎖) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(248㎎, 0.54㎜ol)를 함유하는 20㎖ 신틸레이션 바이알에 브로모벤젠(38㎕, 0.36㎜ol)을 첨가하고, 그 다음 순차적으로 수성 K_3PO_4의 용액(0.5M, 1.44㎖, 0.72㎜ol) 및 Pd-PEPPSI™-IPr(49㎎, 72㎛ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 밤새 가열시키고, 그 시간 후 그것을 RT까지 냉각시키고, 직접 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0에서 100%의 EtOAc)로 정제시켜 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-페닐피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(47.6㎎, 32% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 409.2 $(M+H)^+$.

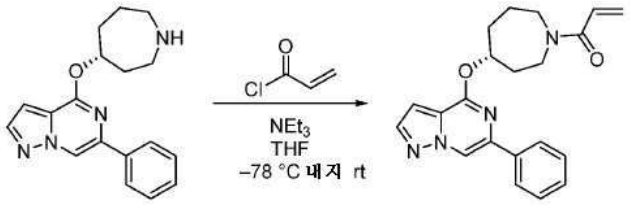
[0926] (*R*)-4-(아제판-4-일옥시)-6-페닐피라졸로[1,5-*a*]피라진의 합성



[0927]

[0928] 다이옥산(1.2㎖) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-페닐피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(48㎎, 0.12㎜ol)의 용액에 HCl(다이옥산 중의 4M, 1.2㎜ol, 291㎕)을 첨가하였다. HCl 용액의 첨가 시 반응 혼합물은 즉시 백색 슬러리가 되었고, 이것을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 감압 하에서 농축시켜 조물질 (*R*)-4-(아제판-4-일옥시)-6-페닐피라졸로[1,5-*a*]피라진을 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였고 100% 수율로 가정하였다. LC-MS: *m/z* = 332.2 $(M+Na)^+$.

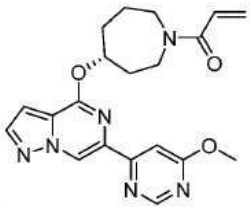
[0929] *(R)-1-(4-((6-페닐피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0930]

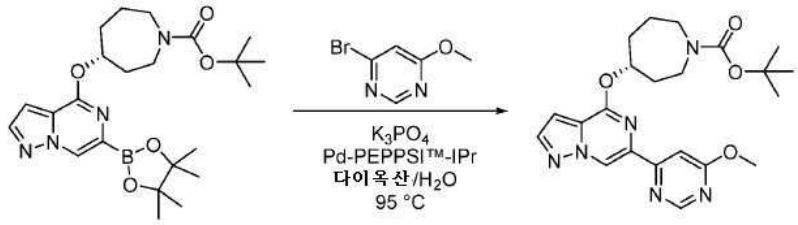
[0931] THF(1.2㎖) 중의 조물질 (*R*)-4-(아제판-4-일옥시)-6-페닐피라졸로[1,5-*a*]피라진(36㎎, 0.12㎜ol)의 용액을 드라이아이스/아세톤욕에서 -78℃까지 냉각시켰다. 교반하면서 트라이에틸아민(81㎕, 0.58㎜ol)을 마이크로-시린지를 통해 첨가하였고, 그 다음 아크릴로일 클로라이드(19㎕, 0.23㎜ol)를 즉시 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙욕으로부터 제거하고, RT까지 서서히 가온시켰고, 그 과정에서 적색이 되었다. RT에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$를 첨가하여 반응정지시켰다. 생성된 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 추가로 추출하였다(2x). 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조물질 생성물을 연황색 오일로서 제공하였다. 조물질을 역상 HPLC(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5㎛ OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5-70% 아세토나이트릴)로 정제시켜 (*R*)-1-(4-((6-페닐피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(16.7㎎, 2단계에 걸쳐 40% 수율)을 황색 필름으로서 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 363.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 - 1.80 (m, 1 H) 1.87 - 2.13 (m, 5 H) 2.18 - 2.30 (m, 1 H) 3.52 - 3.78 (m, 4 H) 5.54 - 5.62 (m, 1 H) 5.70 (dt, *J*=10.38, 2.14 Hz, 1 H) 6.15 - 6.21 (m, 1 H) 6.77 - 6.88 (m, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.45 - 7.50 (m, 2 H) 8.07 - 8.11 (m, 3 H) 9.03 (s, 1 H).

[0932] **실시예 74**: (*R*)-1-(4-((6-(6-메톡시피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0933]

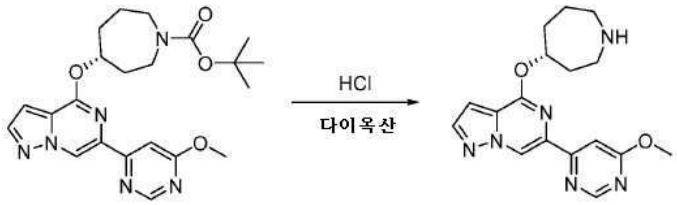
[0934] *tert-부틸 (R)-4-((6-(6-메톡시피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성*



[0935]

[0936] 다이옥산(3.0㎖) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(138㎎, 0.30㎜ol)를 함유하는 2드램 신틸레이션 바이알에 4-브로모-6-메톡시피리미딘(38㎎, 0.20㎜ol)을 첨가하였다. 그 다음 수성 K_3PO_4(0.5 M, 0.80㎖, 0.40㎜ol)의 용액을 첨가하고, 그 다음 Pd-PEPPSI™-IPr(41㎎, 40 μ㏖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 밤새 가열시키고, 그 시간 후 그것을 RT까지 냉각시키고, 직접 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0에서 50%의 [3:1 EtOAc:EtOH])로 정제시켜 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(6-메톡시피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(98.6㎎, 75% 수율)를 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 441.2 $(M+H)^+$.

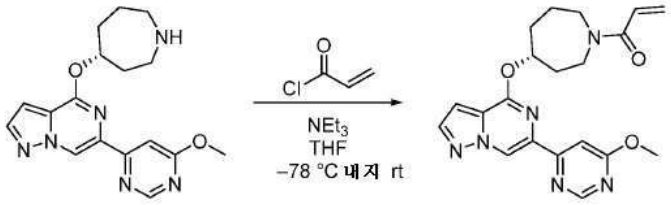
[0937] *(R)-4-(아제판-4-일옥시)-6-(6-메톡시피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[0938]

[0939] 다이옥산(2.2㎖) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(6-메톡시피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(99㎎, 0.22㎜ol)의 용액에 HCl(다이옥산 중의 4M, 2.2㎜ol, 0.56㎖)을 첨가하였고, 우유같은 백색 슬러리가 형성되었다. RT에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 직접 감압 하에서 농축시켜 조물질 (*R*)-4-(아제판-4-일옥시)-6-(6-메톡시피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진을 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였고 100% 수율로 가정하였다. LC-MS: *m/z* = 363.3 $(M+Na)^+$.

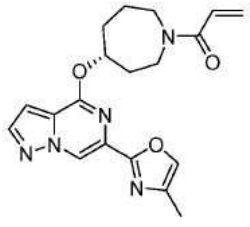
[0940] *(R)-1-(4-((6-(6-메톡시피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[0941]

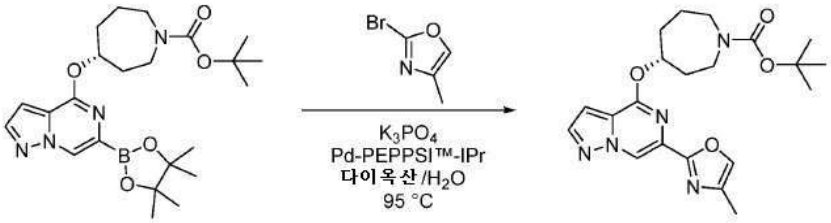
[0942] THF(2.2㎖) 중의 조물질 (*R*)-4-(아제판-4-일옥시)-6-(6-메톡시피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진(76㎎, 0.22㎜ol)의 용액을 드라이아이스/아세톤욕에서 -78℃까지 냉각시켰다. 교반하면서 트라이에틸아민(156㎕, 1.1㎜ol)을 첨가하였고, 그 다음 즉시 아크릴로일 클로라이드(36㎕, 0.45㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙욕으로부터 제거하고, RT까지 서서히 가온시켰고, 그 과정에서 적색이 되었다. RT에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$를 첨가하여 반응정지시켰다. 생성된 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 추가로 추출하였다(2x). 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조물질 생성물을 황색 오일로서 제공하였다. 조물질을 역상 HPLC(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5㎛ OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5-65% 아세토나이트릴)로 정제시켜 (*R*)-1-(4-((6-(6-메톡시피리미딘-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(22.7㎎, 2단계에 걸쳐 26% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 395.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.71 - 1.81 (m, 1 H) 1.87 - 1.95 (m, 1 H) 1.97 (br s, 1 H) 1.98 - 2.11 (m, 2 H) 2.20 - 2.30 (m, 1 H) 3.53 - 3.81 (m, 4 H) 3.99 - 4.02 (m, 1 H) 4.00 (s, 1 H) 5.57 - 5.64 (m, 1 H) 5.68 - 5.72 (m, 1 H) 6.18 (dt, *J*=16.79, 2.59 Hz, 1 H) 6.82 (dt, *J*=16.48, 10.07 Hz, 1 H) 6.95 - 6.98 (m, 1 H) 7.53 (dd, *J*=10.99, 1.22 Hz, 1 H) 8.17 - 8.22 (m, 1 H) 8.19 - 8.19 (m, 1 H) 8.19 - 8.20 (m, 1 H) 8.82 - 8.87 (m, 1 H) 8.83 - 9.11 (m, 1 H) 9.09 (s, 1 H).

[0943] **실시예 75**: (*R*)-1-(4-((6-(4-메틸옥사zol-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0944]

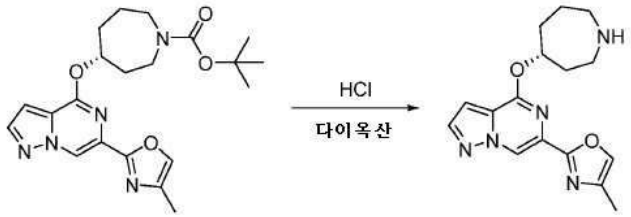
[0945] *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4-메틸옥사zol-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성



[0946]

[0947] 다이옥산(3.0㎖) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(138㎎, 0.30㎜ol)를 함유하는 2드램 신틸레이션 바이알에 2-브로모-4-메틸옥사졸(32㎎, 0.20㎜ol)을 첨가하였다. 다음으로, 수성 K_3PO_4(0.5 M, 0.80㎖, 0.40㎜ol)의 용액, 그 다음 Pd-PEPPSI™-IPr(41㎎, 40 μ㏖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 밤새 가열시키고, 그 시간 후 그것을 RT까지 냉각시키고, 직접 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0에서 50%의 [3:1 EtOAc:EtOH])로 정제시켜 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4-메틸옥사zol-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(95.4㎎, 77% 수율)를 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 441.2 $(M+H)^+$.

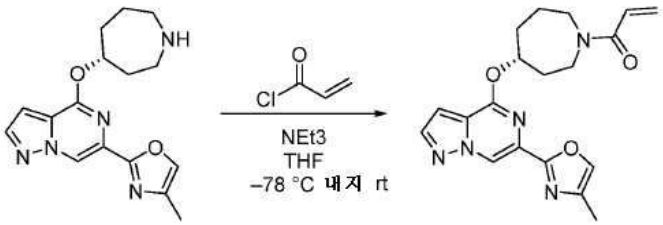
[0948] (*R*)-2-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-*a*]피라진-6-일)-4-메틸옥사졸의 합성



[0949]

[0950] 다이옥산(2.3㎖) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4-메틸옥사zol-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(95㎎, 0.23㎜ol)의 용액에 HCl(다이옥산 중의 4M, 2.3㎜ol, 0.58㎖)을 첨가하였고, 밝은 황색 슬러리가 형성되었다. RT에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 직접 감압 하에서 농축시켜 조물질 (*R*)-2-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-*a*]피라진-6-일)-4-메틸옥사졸을 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였고 100% 수율로 가정하였다. LC-MS: *m/z* = 314.1 $(M+Na)^+$.

[0951] (*R*)-1-(4-((6-(4-메틸옥사졸-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성

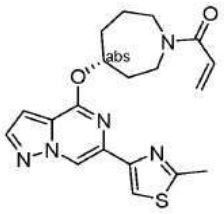


[0952]

[0953] THF(2.3㎖) 중의 조물질 (*R*)-2-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-*a*]피라진-6-일)-4-메틸옥사졸(72㎎, 0.23㎜ol)의 용액을 드라이아이스/아세톤욕에서 -78℃까지 냉각시켰다. 교반하면서 트라이에틸아민(161㎕, 1.2㎜ol)을 첨가하였고, 그 다음 즉시 아크릴로일 클로라이드(38㎕, 0.46㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙욕으로부터 제거하고, RT까지 서서히 가온시켰고, 그 과정에서 적색이 되었다. RT에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$를 첨가하여 반응정지시켰다. 생성된 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 추가로 추출하였다(2x). 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 조물질 생성물을 황색 고체로서 제공하였다. 조물질을 역상 HPLC(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5㎛ OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5-55% 아세토나이트릴)로 정제시켜 (*R*)-1-(4-((6-(4-메틸옥사zol-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(28.2㎎, 2단계에 걸쳐서 22% 수

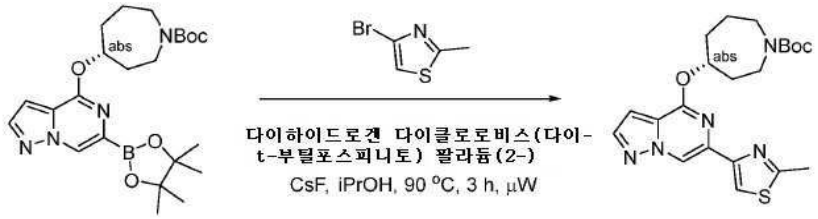
율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 368.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67 - 1.79 (m, 1 H) 1.83 - 1.96 (m, 2 H) 2.02 - 2.13 (m, 3 H) 2.18 (d, *J*=1.22 Hz, 4 H) 3.54 - 3.77 (m, 3 H) 5.53 - 5.60 (m, 1 H) 5.69 (ddd, *J*=10.38, 3.66, 2.44 Hz, 1 H) 6.13 - 6.20 (m, 1 H) 6.80 (ddd, *J*=16.48, 14.04, 10.38 Hz, 1 H) 6.95 - 6.98 (m, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.18 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 8.90 (s, 1 H).

[0954] **실시예 76**: (*R*)-1-(4-((6-(2-메틸티아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0955]

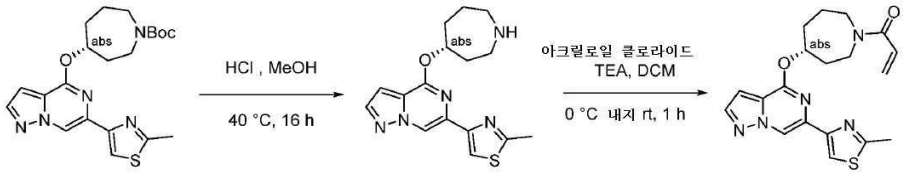
[0956] *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(2-메틸티아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성



[0957]

[0958] 아이소프로판올(1.4㎖) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(193㎎, 0.42㎜ol), 4-브로모-2-메틸-티아졸(50㎎, 0.28㎜ol), 다이하이드로겐 다이클로로비스(다이-*tert*-부틸 포스피니토) 팔라듐(2-)(7㎎, 14㎛ol) 및 세슘 플루오라이드(128㎎, 0.84㎜ol)의 용액을 90℃에서 마이크로파에서 3시간 동안 교반하였다. 물, 염수로 반응을 정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 및 감압 하에서의 농축 후, 조물질 tert-부틸 (*R*)-4-((6-(2-메틸티아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(110㎎, 91% 수율)를 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS: m/z = 430.0 $(M+H)^+$.

[0959] *(R)-1-(4-((6-(2-메틸티아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



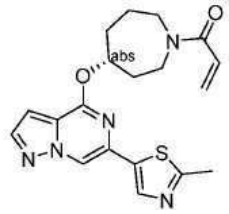
[0960]

[0961] *단계 1.* 조물질 tert-부틸 (*R*)-4-((6-(2-메틸티아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(110㎎, 0.26㎜ol)를 HCl 용액(MeOH 중의 1.25M, 1.5㎖)에 용해시켰다. 반응 용액을 40℃에서 교반하였다. 16시간 후, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 서서히 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 클로로폼과 아이소프로판올(5:1)의 혼합물로 3회 추출하고, 그 다음 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 및 감압 하에서의 농축 후, 조물질 (*R*)-4-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-2-메틸티아졸(84㎎, 100% 수율로 가정)을 농축 건조시키고, 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS: m/z = 330.0 $(M+H)^+$.

[0962] *단계 2.* 조물질 (*R*)-4-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-2-메틸티아졸(84㎎, 0.25㎜ol)을 함유하는 20㎖ 바이알에 DCM(1.0㎖), 그 다음 TEA(129㎎, 1.27㎜ol, 178㎕)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 0℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(35㎎, 0.38㎜ol, 31㎕)를 적가하였다. 용액을 0℃에서 교반하였다. 1시간 후, 포화 수성 NH_4Cl 용액을 서서히 첨가하여 반응 혼합물을 주의 깊게 반응 정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 25-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다.

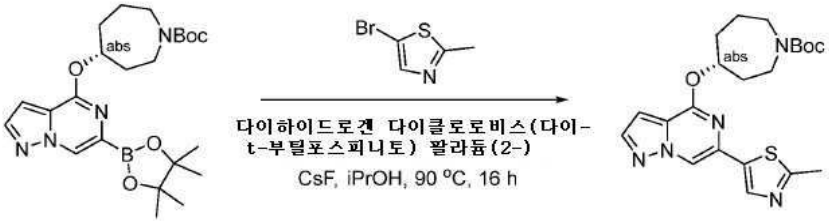
목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 (*R*)-1-(4-((6-(2-메틸티아졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(31.2mg, 32% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.92 (rotamer, s, 1 H) 6.77 - 6.89 (m, 2 H) 6.14 - 6.20 (m, 1 H) 5.69 (ddd, *J* = 10.22, 7.48, 2.44 Hz, 1 H) 5.52 - 5.62 (m, 1 H) 3.58 - 3.78 (m, 4 H) 2.74 (d, *J* = 1.22 Hz, 3 H) 2.23 (ddt, *J* = 10.91, 7.25, 3.43, 3.43 Hz, 1 H) 1.87 - 2.09 (m, 4 H) 1.71 - 1.82 (m, 1 H). LCMS m/z = 384.0 $(M+H)^+$.

[0963] **실시예 77**: (*R*)-1-(4-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0964]

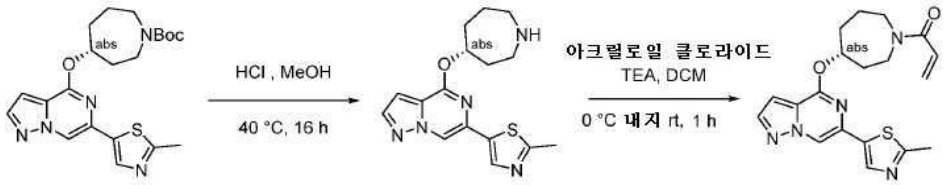
[0965] *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성



[0966]

[0967] 아이소프로판올(1.0㎖) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(200mg, 0.44mmol), 5-브로모-2-메틸-티아졸(156mg, 0.87mmol), 다이하이드로겐 다이클로로비스(다이-tert-부틸 포스피니토) 팔라듐(2-)(22mg, 44㎛ol) 및 세슘 플루오라이드(199mg, 1.3mmol)의 용액을 90℃에서 교반하였다. 16시간 후, 물, 염수로 반응을 정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 및 감압 하에서의 농축 후, 조물질 tert-부틸 (*R*)-4-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(187mg, 100% 수율로 가정)를 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS: m/z = 430.0 $(M+H)^+$.

[0968] (*R*)-1-(4-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성



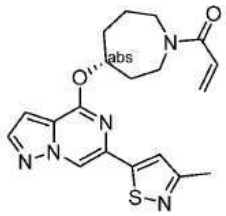
[0969]

[0970] *단계 1.* 조물질 tert-부틸 (*R*)-4-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(187mg, 0.44mmol)를 HCl 용액(MeOH 중의 1.25M, 1.7㎖)에 용해시켰다. 반응 용액을 40℃에서 교반하였다. 16시간 후, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 서서히 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 클로로폼과 아이소프로판올(5:1)의 혼합물로 3회 추출하고, 그 다음 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 및 감압 하에서의 농축 후, 조물질 (*R*)-5-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-2-메틸티아졸(143mg, 100% 수율로 가정)을 농축 건조시키고, 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS: m/z = 330.0 $(M+H)^+$.

[0971] *단계 2.* 조물질 (*R*)-5-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-2-메틸티아졸(143mg, 0.44mmol)을 함유하는 20㎖ 바이알에 DCM(2㎖), 그 다음 TEA(439mg, 4.34mmol, 605㎛ℓ)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 실온에서 교반하고, 그 다음 0℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(79mg, 0.87mmol, 71㎛ℓ)를 적가하였다. 용액을

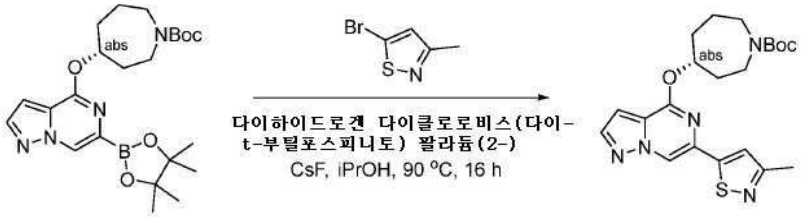
0℃에서 교반하였다. 1시간 후, 포화 수성 NH_4Cl 용액을 서서히 첨가하여 반응 혼합물을 주의 깊게 반응정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 25-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 (*R*)-1-(4-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(29.8mg, 18% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 - 9.04 (m, 1 H) 8.25 (d, *J* = 2.44 Hz, 1 H) 8.09 (dd, *J* = 2.44, 1.22 Hz, 1 H) 6.89 (d, *J* = 3.05 Hz, 1 H) 6.81 (ddd, *J* = 16.48, 12.82, 10.38 Hz, 1 H) 6.17 (ddd, *J* = 16.63, 7.48, 2.75 Hz, 1 H) 5.70 (dt, *J* = 10.38, 2.44 Hz, 1 H) 5.38 - 5.44 (m, 1 H) 3.55 - 3.75 (m, 4 H) 2.68 (s, 3 H) 2.15 - 2.26 (m, 1 H) 1.87 - 2.10 (m, 4 H) 1.68 - 1.80 (m, 1 H). LCMS m/z = 384.0 $(M+H)^+$.

[0972] **실시예 78**: (*R*)-1-(4-((6-(3-메틸아이소티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0973]

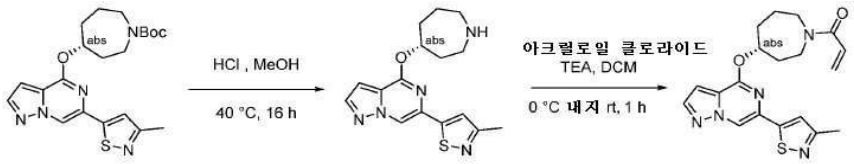
[0974] *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(3-메틸아이소티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트의 합성



[0975]

[0976] 아이소프로판올(1.0㎖) 중의 *tert*-부틸 (*R*)-4-((6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(80mg, 175μmol), 5-브로모-3-메틸-아이소티아졸(47mg, 262μmol), 다이하이드로겐 다이클로로비스(다이-tert-부틸 포스피니토) 팔라듐(2-)(4.4mg, 8.7μmol) 및 세슘 플루오라이드(80mg, 524μmol)의 용액을 90℃에서 교반하였다. 16시간 후, 물, 염수로 반응을 정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 및 감압 하에서의 농축 후, 조물질 tert-부틸 (*R*)-4-((6-(3-메틸아이소티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(75mg, 100% 수율로 가정)를 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS: m/z = 430.0 $(M+H)^+$.

[0977] *(R)-1-(4-((6-(3-메틸아이소티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



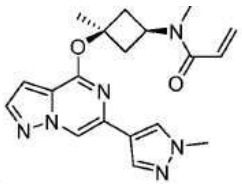
[0978]

[0979] *단계 1.* 조물질 tert-부틸 (*R*)-4-((6-(3-메틸아이소티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-카복실레이트(75mg, 175μmol)를 HCl 용액(MeOH 중의 1.25M, 1.4㎖)에 용해시켰다. 반응 용액을 40℃에서 교반하였다. 16시간 후, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 서서히 첨가하여 반응을 주의 깊게 정지시켰다. 2상 혼합물을 클로로폼과 아이소프로판올(5:1)의 혼합물로 3회 추출하고, 그 다음 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과 및 감압 하

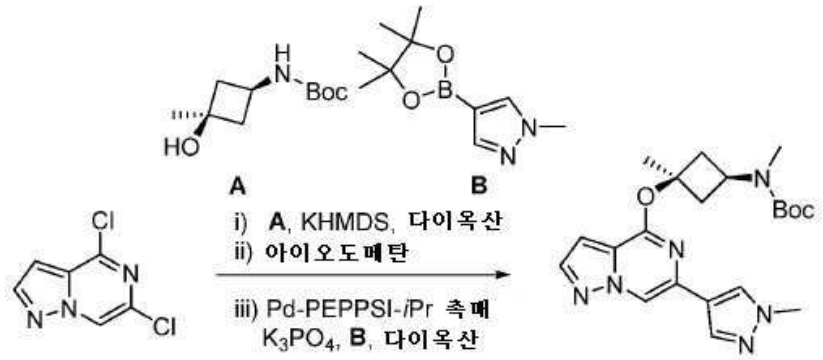
에서의 농축 후, 조물질 (*R*)-5-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-3-메틸아이소티아졸(58㎎, 100% 수율로 가정)을 농축 건조시키고, 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS: m/z = 330.0 $(M+H)^+$.

[0980] *단계 2.* 조물질 (*R*)-5-(4-(아제판-4-일옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-3-메틸아이소티아졸(58㎎, 175 μ㏖)을 함유하는 20㎖ 바이알에 DCM(1.0㎖), 그 다음 TEA(88㎎, 0.87㎜㏖, 122㎕)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하고, 그 다음 0℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(24㎎, 262 μ㏖, 21㎕)를 적가하였다. 용액을 0℃에서 교반하였다. 1시간 후, 포화 수성 NH_4Cl 용액을 서서히 첨가하여 반응 혼합물을 주의 깊게 반응정지시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 그 다음 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 감압 하에서의 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, (헵탄 중 25-100% 에틸 아세테이트)로 정제시켰다. 목적하는 분획을 풀링시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 (*R*)-1-(4-((6-(3-메틸아이소티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(21.3㎎, 32% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (d, *J* = 1.22 Hz, 1 H) 8.15 (dd, *J* = 2.44, 1.22 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J* = 2.44 Hz, 1 H) 6.94 (d, *J* = 3.05 Hz, 1 H) 6.81 (dt, *J* = 16.63, 10.30 Hz, 1 H) 6.14 - 6.21 (m, 1 H) 5.69 (ddd, *J* = 10.38, 5.49, 2.44 Hz, 1 H) 5.34 - 5.43 (m, 1 H) 3.65 - 3.76 (m, 2 H) 3.53 - 3.64 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.17 - 2.29 (m, 1 H) 1.95 - 2.12 (m, 3 H) 1.86 - 1.93 (m, 1 H) 1.63 - 1.83 (m, 1 H). LCMS m/z = 384.0 $(M+H)^+$.

[0981] **실시예 79**: N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드

[0982] 

[0983] *tert*-부틸 *메틸((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*

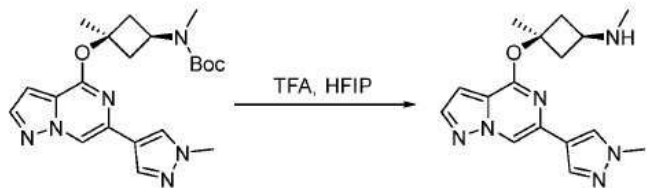


[0984]

[0985] 실온에서 질소 분위기 하에서 응축기가 장치된 100㎖ 1구 둥근 바닥 플라스크에서, 포타슘 헥사메틸다이실라자이드(THF 중의 1M, 2.2㎖)를 다이옥산(7.5㎖) 중의 *tert*-부틸 ((1*s*,3*s*)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(150㎎, 0.75㎜㏖)의 용액에 첨가하였다. 5분 후, 다이옥산(2.5㎖) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-*a*]피라진(128㎎, 0.68㎜㏖)의 용액을 걸쭉한 백색 현탁액에 적가하였다. 실온에서 아이오도메탄(240㎎, 1.70㎜㏖, 105㎕)을 생성된 주황색 현탁액에 첨가하였고, 교반을 추가로 30분 동안 계속하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소로 30분 동안 퍼징시켜 탈기시키고, 그 후 물(2.5㎖) 중의 탈기된 인산칼륨 삼염기성의 용액(531㎎, 2.50㎜㏖)을 RT에서 첨가하였다. 투명한 주황색 반응 혼합물을 질소로 추가로 10분 동안 퍼징한 후, 미리 탈기된 다이옥산(2.0㎖) 중의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(212㎎, 1.02㎜㏖)의 용액, 그 다음 고체 Pd-PEPPSI™-IPr 촉매(93㎎, 0.14㎜㏖)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 추가로 15분 동안 퍼징한 후, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 가열시켰다. 격렬하게 교반되는 반응 혼합물에 에틸 아세테이트(20㎖), 그 다음 물(20㎖)을 첨가하였다. 30분 후, 유기상을 분리시키고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 생성된 잔류물

을 칼럼 크로마토그래피(40g 실리카겔, 헵탄 중 0-80%[3:1 EtOAc:EtOH], 2% NH_4OH 개질제 함유)로 정제시켜 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(130mg, 47% 수율). LCMS m/z = 413.1 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.44 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=1.22 Hz, 1H), 4.10-4.45 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.74-2.81 (m, 2H), 2.67 (br s, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

[0986] *(1s,3s)-N,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*

[0987] 

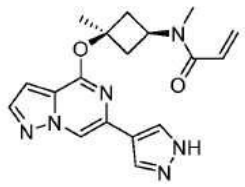
[0988] 실온에서 HFIP(45㎖) 중의 *tert*-부틸 메틸((1*s*,3*s*)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(4.05g, 9.82mmol)의 용액에 TFA(2.24g, 19.6mmol, 1.5㎖)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(50㎖), 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(25㎖) 및 염수(10㎖)를 첨가하였다. 30분 동안 격렬하게 교반한 후, 유기상을 분리시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(24g 실리카겔, 헵탄 중 80-100%[3:1 EtOAc:EtOH], 2% NH_4OH 개질제 함유)로 정제시켜 표제 화합물을 연황색 검으로서 수득하였다(2.53 g, 82% 수율). LCMS m/z = 313.1 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.41 (d, *J*=1.22 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86-7.97 (m, 2H), 6.72-6.81 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.96-3.11 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 2H), 1.80 (s, 3H).

[0989] *N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*

[0990]

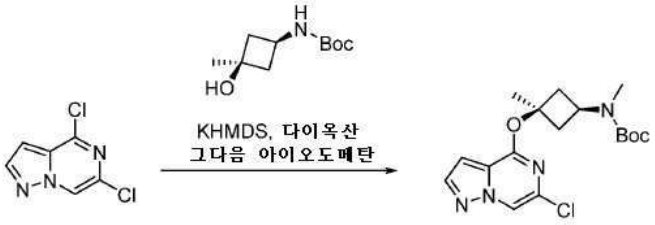
[0991] THF(50㎖) 중의 *N*-메틸-*N*-((1*s*,3*s*)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드(4.05g, 9.82mmol) 및 DIPEA(2.81g, 21.7mmol, 3.8㎖)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(819mg, 9.04mmol, 740㎕)를 0℃에서 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc(50㎖)로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(50㎖)을 첨가하였다. 격렬하게 교반되는 2상 혼합물을 실온으로 만들고, 교반을 추가로 30분 동안 계속하였다. 유기상을 분리시키고, 물(25㎖) 및 염수(25㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(80g 실리카겔, 헵탄 중 0-100%[3:1 EtOAc:EtOH], 2% NH_4OH 개질제 함유)로 정제시켰다. 무색 고체를 EtOAc/헵탄(1/3, 45㎖)으로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 자유롭게 유동하는 결정질 고체로서 제공하였다(1.8g, 68% 수율). 융점 = 137.5℃. LCMS m/z = 389.1.1 (M+Na)+. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85-7.98 (m, 2H), 6.67-6.85 (m, 2H), 6.12-6.26 (m, 1H), 5.74 (br d, *J*=9.16 Hz, 1H), 4.45-4.77 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.94-3.12 (m, 3H), 2.62-2.94 (m, 4H), 1.86 (s, 3H).

[0992] **실시예 80**: N-((1s,3s)-3-((6-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드



[0993]

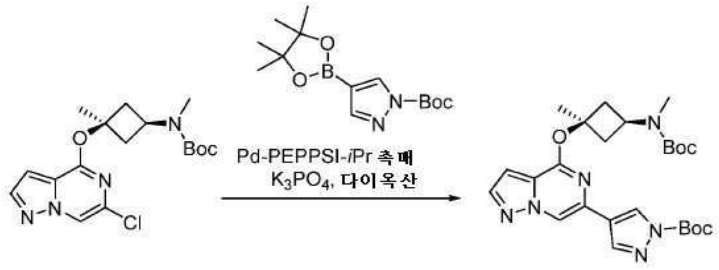
[0994] *tert*-부틸 ((1s,3s)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성



[0995]

[0996] 실온에서 질소 분위기 하에서 응축기가 장치된 100㎖ 1구 둥근 바닥 플라스크에서, 포타슘 헥사메틸다이실라자이드(THF 중의 1M, 6.8㎖)를 다이옥산(25㎖) 중의 *tert*-부틸 ((1*s*,3*s*)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(500㎎, 2.48㎜ol)의 용액에 첨가하였다. 추가 15분 후, 다이옥산(7.5㎖) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-*a*]피라진(425㎎, 2.26㎜ol)의 용액을 걸쭉한 백색 현탁액에 적가하였다. 추가의 30분 후, 실온에서 아이오도메탄(240㎎, 1.70㎜ol, 105㎕)을 생성된 주황색 현탁액에 적가하고, 교반을 30분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(40㎖)로 희석시키고, 물(30㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시키고, 감압 하에서 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(40g 실리카겔, 헵탄 중 0-80%[3:1 EtOAc:EtOH], 2% NH_4OH 개질제 함유)로 정제시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로서 제공하였다(555㎎, 67% 수율). LCMS m/z = 367.1 (M+H)+.

[0997] *tert*-부틸 4-(4-((1s,3s)-3-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-메틸사이클로부톡시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-카복실레이트의 합성



[0998]

[0999] 다이옥산(15㎖) 중의 *tert*-부틸 ((1s,3s)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(500㎎, 1.36㎜ol) 및 *tert*-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸-1-카복실레이트(802㎎, 2.73㎜ol)의 용액에 Pd-PEPPSI™-IPr 촉매(186㎎, 0.27㎜ol), 인산칼륨 삼염기성(579㎎, 2.73㎜ol) 및 물(3㎖)을 순차적으로 첨가하였다. 질소로 30분 동안 퍼징하여 생성된 혼합물을 탈기시켰다. 1시간 동안 환류 하에서 가열시킨 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(20㎖) 및 물(20㎖)을 첨가하였다. 30분 동안 격렬하게 교반한 후, 유기상을 분리시키고, 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(40g 실리카겔, 헵탄 중 0-60% [3:1 EtOAc:EtOH], 2% NH_4OH 개질제)에 의한 조물질 잔류물의 정제는 표제 화합물을 주황색 검으로서 제공하였다(640㎎, 94% 수율). LCMS m/z = 499.2 (M+H)+.

[1000] *(1s,3s)-3-((6-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N,3-다이메틸사이클로부탄-1-아민의 합성*

[1001]

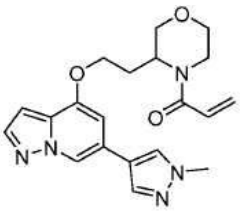
[1002] HFIP(5㎖) 중의 *tert*-부틸 4-(4-((1*s*,3*s*)-3-((*tert*-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-메틸사이클로부톡시)피라졸로[1,5-*a*]피라진-6-일)-1*H*-피라졸-1-카복실레이트(360㎎, 0.72㎜ol)의 용액에 TFA(374㎎, 3.3㎜ol, 250㎕)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(20㎖), 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(10㎖) 및 염수(10㎖)를 실온에서 첨가하였다. 30분 동안 격렬하게 교반한 후, 유기상을 분리시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(12g 실리카겔, 헵탄 중 80-100%[3:1 EtOAc:EtOH], 2% NH_4OH 개질제)로 정제시켜 표제 화합물을 무색 검(162㎎, 75% 수율)으로서 수득하였다. LCMS m/z = 299.0 (M+H)+.

[1003] *N-((1s,3s)-3-((6-(1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*

[1004]

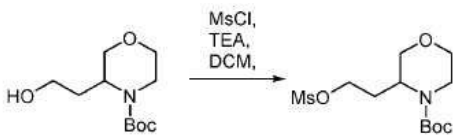
[1005] 0℃에서 THF(5㎖) 중의 (1*s*,3*s*)-3-((6-(1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)-*N*,3-다이메틸사이클로부탄-1-아민(162㎎, 0.54㎜ol) 및 DIPEA(211㎎, 1.63㎜ol, 290㎕)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(54㎎, 0.60㎜ol, 50㎕)를 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc(20㎖)로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(20㎖)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 실온으로 만들고, 격렬한 교반을 추가로 30분 동안 계속하였다. 유기상을 분리시키고, 물(10㎖) 및 염수(10㎖)로 순차적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(12g 실리카겔, 헵탄 중 0-100%[3:1 EtOAc:EtOH], 2% NH_4OH 개질제 함유)로 정제시켜 표제 화합물을 무색 고체(65㎎, 34% 수율)로서 제공하였다. LCMS m/z = 375.1 (M+Na)+. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.39-8.48 (m, 1H), 8.07 (br s, 2H), 7.83-7.95 (m, 1H), 6.62-6.86 (m, 2H), 6.08-6.27 (m, 1H), 5.56-5.83 (m, 1H), 4.03-4.75 (m, 1H), 2.88-3.09 (m, 3H), 2.44-2.88 (m, 4H), 1.83 (m, 3H).

[1006] **실시예 81**. 1-(3-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)에틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온



[1007]

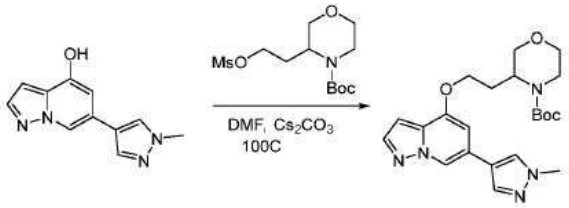
[1008] *1. tert-부틸 3-(2-((메틸설포닐)옥시)에틸)몰폴린-4-카복실레이트의 합성*



[1009]

[1010] TEA(1.1 당량)를 무수 DCM(10㎖) 중의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-올(1.0당량)의 용액에 첨가하고, 그 다음 메실 클로라이드(1.05당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜, 조 생성물을 제공하였고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다.

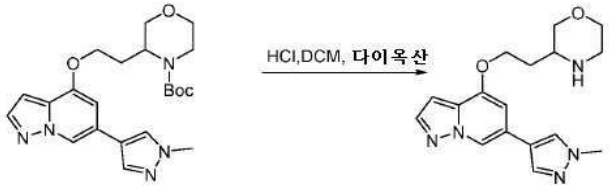
[1011] *2. tert-부틸 3-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)에틸)몰폴린-4-카복실레이트의 합성*



[1012]

[1013] 무수 DMF(1㎖) 중의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-올(중간체 C, 단계 2, 1.0당량), Cs_2CO_3(1.1당량), tert-부틸 3-(2-((메틸설포닐)옥시)에틸) 몰폴린-4-카복실레이트(1.0당량)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 Ar(g) 하에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(10㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜, 조 생성물을 제공하였고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다.

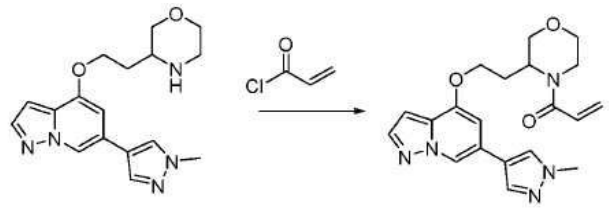
[1014] *3. 3-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)에틸)몰폴린 하이드로클로라이드의 합성*



[1015]

[1016] DCM(10㎖) 중의 tert-부틸 3-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)에틸)몰폴린-4-카복실레이트(1당량)의 용액에 다이옥산 중의 4M HCl(10당량)을 첨가하고, 생성된 용액을 14시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 생성물을 여과로 수집하고, IPA(3×10㎖)로 세척하고, 그 다음 40℃에서 진공에서 건조시켜 3-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)에틸)몰폴린 하이드로클로라이드를 제공하였다.

[1017] *4. 1-(3-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)에틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온의 합성*

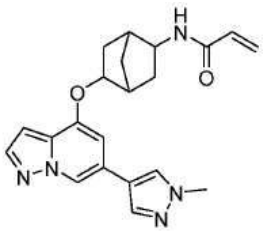


[1018]

[1019] DCM(10㎖) 중의 3-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)에틸)몰폴린 하이드로클로라이드(1당량)의 용액에 DIPEA(1.1당량)를 첨가하고, 혼합물을 -10℃까지 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드(1.05당량)를 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질 생성물을 DMSO(0.5㎖)에 용해시키고, 분취용 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼)로 정제시켜 1-(3-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)에틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온(10.2mg)을 제공하였다. LCMS m/z = 382.2 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.43 - 8.25 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 6.65 - 6.39 (m, 3H), 6.21 (dd, J=16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.68 - 4.43 (m, 2H), 4.30 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.83 (m,

5H), 3.72 - 3.01 (m, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 2H)

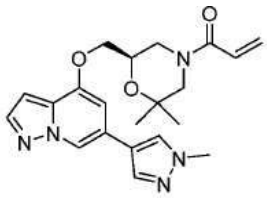
[1020] **실시예 82**. N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아크릴아마이드



[1021]

[1022] 실시예 81에 기재된 단계에 따라서, N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아크릴아마이드를 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-올(중간체 C, 단계 2) 및 tert-부틸 (5-하이드록시바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)카바메이트로부터 얻었다. LCMS m/z = 378.2 (M+H)+. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.27 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.58 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.25 (d, J=16.8 Hz, 1H), 6.07 (dd, J=17.0, 10.2 Hz, 1H), 5.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.07 (t, J=13.3, 13.3 Hz, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 4H)

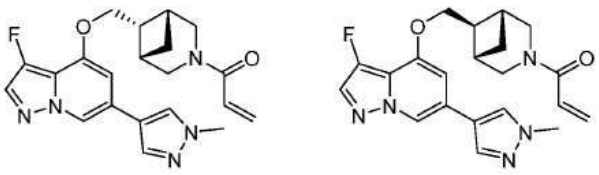
[1023] **실시예 83**. (R)-1-(2,2-다이메틸-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온



[1024]

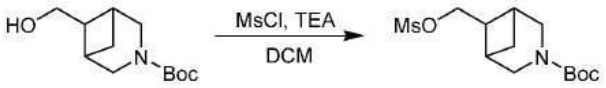
[1025] 실시예 81에 기재된 것과 유사한 방법에 따라서, (R)-1-(2,2-다이메틸-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온을 tert-부틸 (R)-6-(하이드록시메틸)-2,2-다이메틸몰폴린-4-카복실레이트 및 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-올(중간체 C, 단계 2)로부터 얻었다. LCMS m/z = 396.2 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.72 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.29 (dd, J=16.9, 8.1 Hz, 1H), 5.81 (dd, J=11.0, 5.6 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=142.3, 13.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 3.5H), 3.97 - 3.90 (m, 3.5H), 3.28 - 3.08 (m, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 6H)

[1026] **실시예 84 및 85**. 1-((1R,5S,6s)-6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1R,5S,6r)-6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온



[1027]

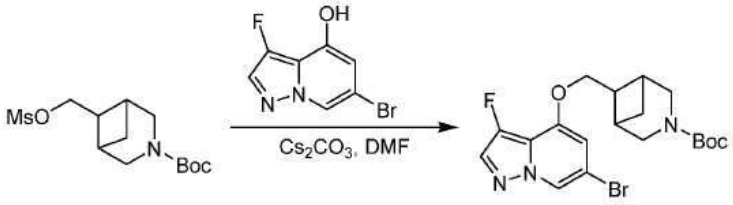
[1028] *1. tert-부틸 6-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트의 합성*



[1029]

[1030] DCM(20㎖) 중의 tert-부틸 6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(1g, 4.40mmol) 및 TEA(1.34g, 13.2mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(0.72g, 6.29mmol)를 첨가하였고, 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(10㎖)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(20㎖×3)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 tert-부틸 6-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(1.7g, 조물질)를 황색 오일로서 제공하였다. 1H NMR: (500MHz, DMSO-d_6) δ: 4.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.57-3.31 (m, 5H), 3.18 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

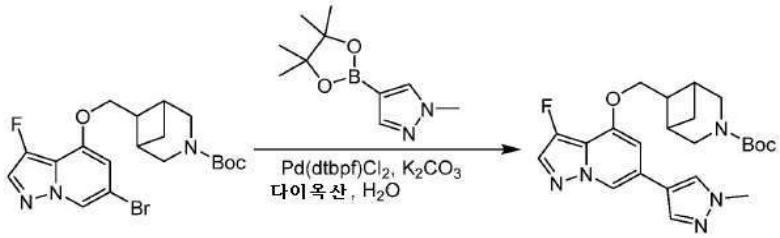
[1031] *2. tert-부틸 6-(((6-브로모-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트의 합성*



[1032]

[1033] DMF(4㎖) 중의 6-브로모-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-4-올(80mg, 346㎛ol)의 용액에 Cs_2CO_3(200mg, 614㎛ol) 및 tert-부틸 6-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(212mg, 693㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 분취용-TLC(PE:EtOAc=3:1)로 정제시켜 tert-부틸 6-(((6-브로모-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(100mg, 56% 수율)를 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 384.2 (M+H)+

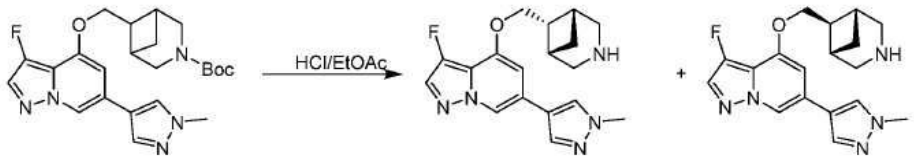
[1034] *3. tert-부틸 6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트의 합성*



[1035]

[1036] 다이옥산(5㎖) 및 물(1㎖) 중의 tert-부틸 6-(((6-브로모-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(90mg, 204㎛ol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(60mg, 288㎛ol), K_2CO_3(85mg, 613㎛ol) 및 Pd(dtbpf)Cl_2(13mg, 20㎛ol)의 혼합물을 N_2로 1분 동안 퍼징하고, 이 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 PE 중의 EtOAc 0%에서 100%로 용리시키는 Combiflash®로 정제시켜 tert-부틸 6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(90mg, 90% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 442.3 (M+H)+

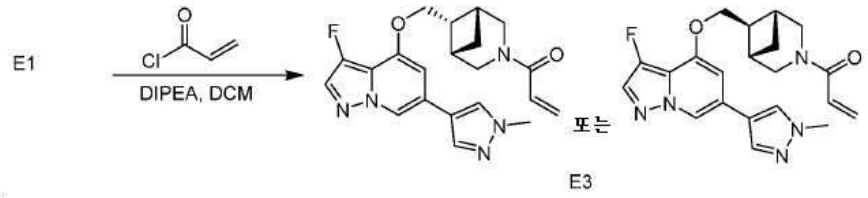
[1037] *4. (1R,5S,6s)-6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 및 (1R,5S,6r)-6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄의 합성*



[1038]

[1039] DCM(2㎖) 중의 tert-부틸 6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(85㎎, 193㎛ol)의 용액에 HCl/EtOAc(4M, 2㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. DIPEA(0.5㎖)를 적가하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 조물질을 분취용 HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150×25㎜×5㎛; 조건: 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 13-33% B, 구배 시간(분) 15, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켜 하기를 제공하였다: 황색 오일로서의 제1 용리 피크(E1), 피크 1(10㎎, 15% 수율). LCMS m/z = 342.1 (M+H)+; 및 황색 오일로서의 제2 용리 피크(E2), 피크 2(30㎎, 47% 수율). LCMS m/z = 342.1 (M+H)+

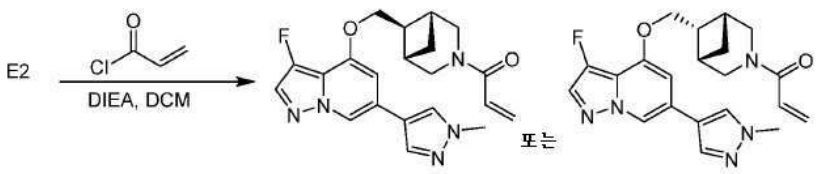
[1040] *5.* **실시예 84**: *1-((1R,5S,6s) 또는 (1R,5S,6r)-6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[1041]

[1042] DCM(2㎖) 중의 E1, (1R,5S,6s) 또는 (1R,5R,6r)-6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄(10㎎, 29㎛ol) 및 DIPEA(7.6㎎, 59㎛ol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(5.3㎎, 59㎛ol)를 0℃에서 첨가하고, 이 반응물을 10분 동안 교반하였다. MeOH(0.5㎖)를 적가하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150×25㎜×5㎛; 조건: 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 21-41% B, 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켜 1-((1R,5S,6s) 또는 (1R,5S,6r)-6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온(3.0㎎, 26% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 396.1 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ = 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.33-6.28 (m, 1H), 5.76 (dd, J1 = 2.0 Hz, J2 = 10.5 Hz, 1H), 4.28-4.16 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 5H), 3.81-3.73 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H).

[1043] *6.* **실시예 85**: *1-((1R,5S,6r) 또는 (1R,5S,6s)-6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

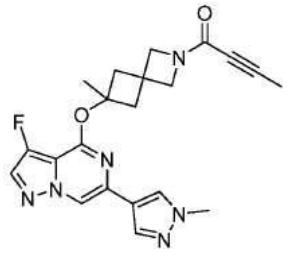


[1044]

[1045] 단계 5에 기재된 절차에 따라서 1-((1R,5S,6r) 또는 (1R,5S,6s)-6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온을 E2, (1R,5S,6r) 또는 (1R,5S,6s)-6-(((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 및 아크릴로일 클로라이드로부터 황색 오일로서 얻었다(10.2㎎, 29% 수율). LCMS m/z = 396.2 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ = 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.90-6.72 (m, 2H), 6.35-6.31 (m, 1H), 5.80 (dd, J1 = 2.0 Hz, J2 = 10.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 2.70-

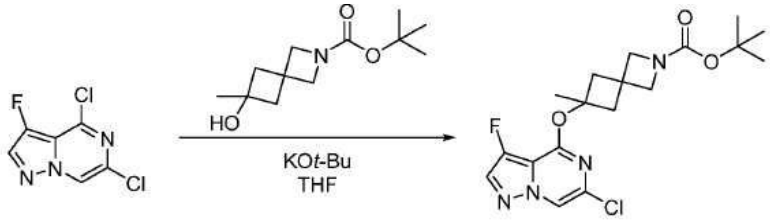
2.64 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H).

[1046] **실시예 86**: 1-(6-((3-플루오로-6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)부트-2-인-1-온



[1047]

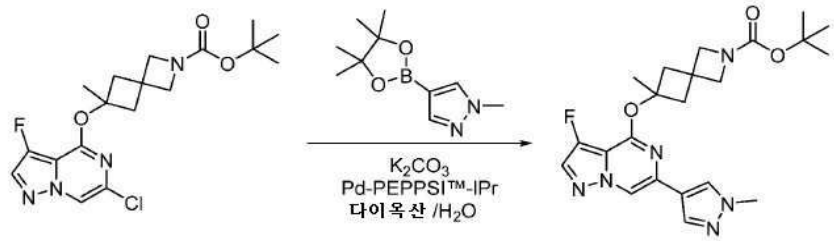
[1048] *1. tert-부틸 6-((6-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트의 합성*



[1049]

[1050] KOtBu(THF 중의 1.0M, 352㎕)를 THF(3.0㎖) 중의 *tert*-부틸 6-하이드록시-6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(80.0mg, 352μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하고, 그 다음 농축 건조시켰다. 진갈색 발포체 고체를 THF(3㎖)에 용해시키고, 4,6-다이클로로-3-플루오로-피라졸로[1,5-*a*]피라진(72.5mg, 352μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 RT에서 교반하고, 그 다음 75분 동안 40℃에서 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 직접 정제시켜 tert-부틸 6-((6-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트를 백색 고체로서 제공하였다(100mg, 72% 수율). LCMS: *m/z* = 297.0 (M - CO_2*t*-Bu + H)$^+$.

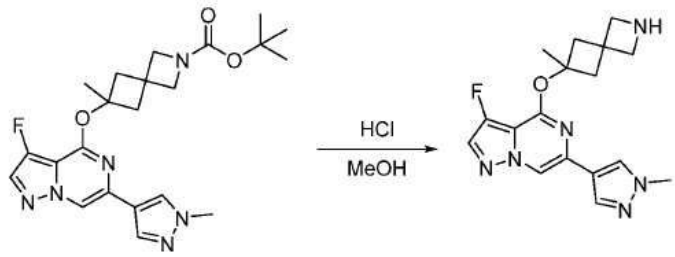
[1051] *2. tert-부틸 6-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트의 합성*



[1052]

[1053] 바이알에 tert-부틸 6-((6-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(225mg, 567μmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(210mg, 1.01mmol), K_2CO_3(210.2mg, 1.52mmol) 및 Pd-PEPPSI™-IPr(10.0mg, 14.7μmol), 그 다음 다이옥산(2.0㎖) 및 물(1.0㎖)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 예열된 90℃ 핫 플레이트에 놓고, 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 RT까지 냉각시키고, 물(2㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×3㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 그 다음 실리카겔 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 정제시켜 tert-부틸 6-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트를 회백색 고체로서 제공하였다(250mg, 100% 수율). LC-MS: *m/z* = 465.1 (M + Na)$^+$.

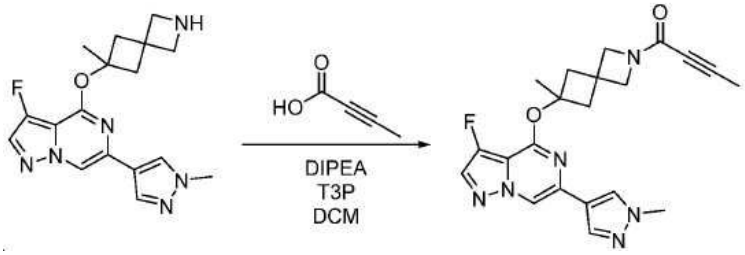
[1054] *3. 3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드의 합성*



[1055]

[1056] tert-부틸 6-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(250mg, 565μmol)를 함유하는 바이알에 MeOH(3.0mℓ) 및 HCl(EtOH 중의 1.25M, 2.9mℓ)을 첨가하였다. 그 다음 바이알을 30℃ 핫 플레이트에 놓고, 밤새 교반하였다. 이 반응물을 농축 건조시켜 3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 제공하였다. 이 물질을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS: *m/z* = 343.1 (M+ H)$^+$.

[1057] *4. 1-(6-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)부트-2-인-1-온의 합성*

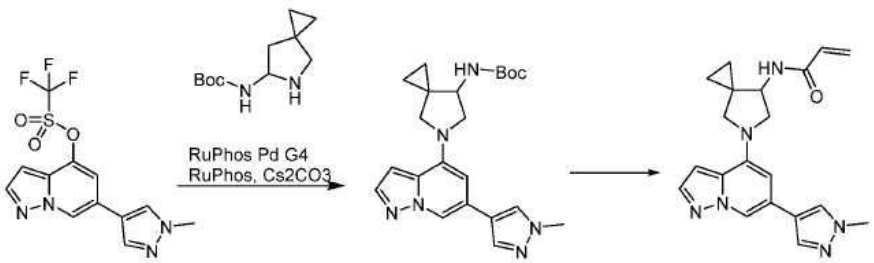


[1058]

[1059] 바이알에 3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)피라졸로[1,5-*a*]피라진 하이드로클로라이드(95mg, 277μmol), DCM(5.0mℓ), 2-부티노산(50mg, 595μmol), DIPEA(250.0㎕, 1.44mmol) 및 T3P(350mg, 550μmol, DMF 중의 50% 용액)를 첨가하고, 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc를 거쳐 3:1 EtOAc:EtOH로)로 직접 정제시켜 1-(6-((3-플루오로-6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)부트-2-인-1-온(75.0mg, 2단계에 걸쳐서 65% 수율)을 제공하였다. LCMS: m/z = 409.1 (M + H)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.70 (d, *J*=3.66 Hz, 3 H) 1.97 - 2.02 (m, 3 H) 2.65-2.76 (m, 3 H) 3.15-3.18 (m, 1 H) 3.89 (d, *J*=1.83 Hz, 4 H) 4.05-4.14 (m, 2 H) 4.32 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.07 (dd, *J*=3.66, 1.22 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.61 (s, 1 H).

[1060] **실시예 87**. N-(5-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-일)아크릴아마이드

[1061] *1. N-(5-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-일)아크릴아마이드의 합성*

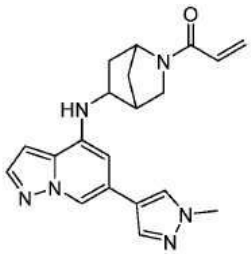


[1062]

[1063] tert-부틸 (5-아자스피로[2.4]헵탄-6-일)카바메이트(59mg, 280μmol), 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일 트라이플루오로메탄설포네이트(중간체 C, 97mg, 280μmol) 및 Cs_2CO_3(274mg, 840μmol)를 무수 다이옥산(0.5mℓ)에서 혼합하였다. Ruphos Pd G4(11.9mg, 10μmol)(0.035ml의 다이옥산 중의 스톡 용액) 및

RuPhos(6.5mg, 10μmol)(0.035ml의 다이옥산 중의 스톡 용액)를 불활성 분위기에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 진탕하면서 16시간 동안 100℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, TFA(92.5% v/v), 물(5% v/v) 및 TIPS(2.5% v/v)의 혼합물(총 0.7mℓ)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 주변 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 무수 DCM(0.5mℓ)으로 희석시켰다. 아크릴로일 클로라이드(35.5mg, 390μmol) 및 DIPEA(253mg, 300μmol)를 첨가하고, 이 반응물을 밀봉하고, 주변 온도에서 16시강 동안 두었다. 혼합물을 진공에서 증발시키고, 잔류물을 DMSO(0.5mℓ)에 용해시키고, 정제용 HPLC(Waters SunFire C18 19*100 5 mkm 칼럼; 이동상으로서 구배 혼합물 H_2O-MeCN)로 정제시켜 N-(5-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-7-일)아크릴아마이드(3.7mg, 3.7% 수율)를 제공하였다. LCMS m/z = 363.2 (M+H)+

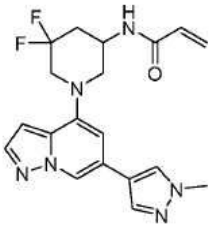
[1064] **실시예 88**. 1-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온



[1065]

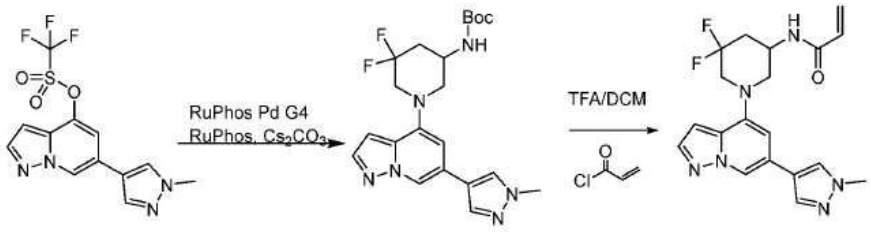
[1066] 실시예 87에 기재된 절차에 따라서 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일 트라이플루오로메탄설포네이트(중간체 C) 및 tert-부틸 5-아미노-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트로부터 1-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온(1.6mg, 2.2% 수율)을 얻었다. LCMS m/z = 363.2 (M+H)+

[1067] **실시예 89**. N-(5,5-다이플루오로-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피페리딘-3-일)아크릴아마이드



[1068]

[1069] *1. N-(5,5-다이플루오로-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피페리딘-3-일)아크릴아마이드의 합성*



[1070]

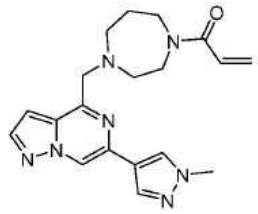
[1071] tert-부틸 (5,5-다이플루오로피페리딘-3-일)카바메이트(1.2당량), 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일트라이플루오로메탄설포네이트(중간체 C, 1.0당량) 및 Cs_2CO_3(3.0당량)를 무수 다이옥산(1mℓ)에서 혼합하였다. RuPhos Pd G4(0.05당량) 및 RuPhos(0.05당량)를 불활성 분위기 하에서 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 진탕하면서16시간 동안 100℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(10mℓ)로 희석시키고, EtOAc(3×10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 tert-부틸 (5,5-다이플루오로-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피페리딘-3-일)카

바메이트를 제공하였다.

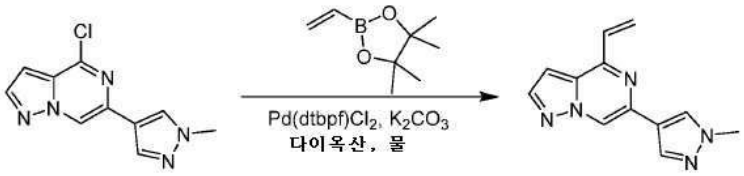
[1072] DCM(1㎖) 중의 TFA(5당량)의 용액을 DCM(2㎖) 중의 tert-부틸 (5,5-다이플루오로-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피페리딘-3-일)카바메이트(1당량)의 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 14시간 동안 RT에서 교반하였다. $NaHCO_3$ 용액을 반응 혼합물에 pH 7 내지 8까지 첨가하고, 층을 분리시키고, 유기상을 진공에서 농축시켜 5,5-다이플루오로-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피페리딘-3-아민을 제공하였다.

[1073] DCM(10㎖) 중의 5,5-다이플루오로-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피페리딘-3-아민(1당량)의 용액에 DIPEA(1.1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드(1.05당량)를 첨가하고, 이 반응물을 4시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC(칼럼: Chromatorex 18 SMB100-5T; 0-1-6분 H_2O/MeOH/0.1% NH_4OH, 유량: 30㎖/분;100×19㎜ 5um)로 정제시켜 N-(5,5-다이플루오로-1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)피페리딘-3-일)아크릴아마이드를 제공하였다. LCMS m/z = 387.2 (M+H)+

[1074] **실시예 90**. 1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)-1,4-다이아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온

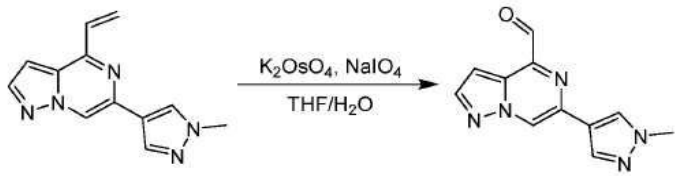
[1075] 

[1076] *1. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-바이닐피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*

[1077] 

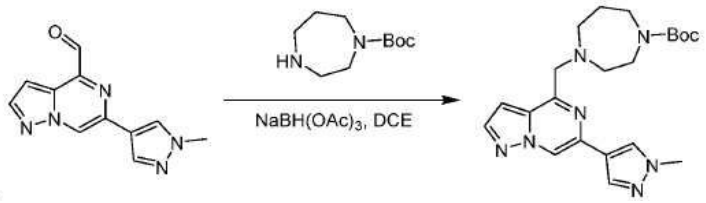
[1078] 다이옥산(15㎖) 및 물(1.5㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 0.5g, 2.14㎜ol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-바이닐-1,3,2-다이옥사보롤란(583㎎, 3.79㎜ol)의 용액에 K_2CO_3(887㎎, 6.42㎜ol), 그 다음 Pd(dtbpf)Cl_2(139㎎, 214㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 90℃에서 N_2 하에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 (PE/EtOAc=1/0에서 1/1로)로 용리시키는 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-바이닐피라졸로[1,5-a]피라진(180㎎, 36% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 226.1 (M+H)+

[1079] *2. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-카바알데하이드의 합성*

[1080] 

[1081] THF(10㎖) 및 물(10㎖)의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-바이닐피라졸로[1,5-a]피라진(0.18g, 799㎛ol)의 용액에 $NaIO_4$(393㎎, 1.84㎜ol)를 첨가하였다. K_2OsO_4(15㎎, 40㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조물질을 (PE/EtOAc=1/0에서 1/1로)로 용리시키는 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-카바알데하이드(60㎎, 26% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 228.1 (M+H)+

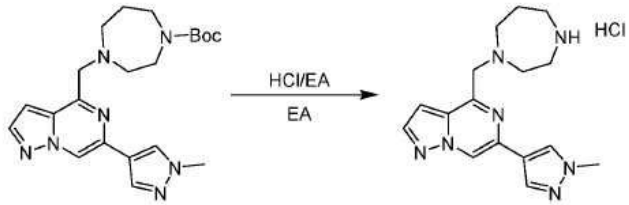
[1082] *3. tert-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트의 합성*



[1083]

[1084] DCE(30㎖) 중의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-카바알데하이드(126㎎, 555㎛ol) 및 tert-부틸 1,4-다이아제판-1-카복실레이트(133㎎, 665㎛ol)의 용액에 $NaBH(OAc)_3$(588㎎, 2.77㎜ol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/4)로 정제시켜 tert-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트(0.2g, 조물질)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 412.2 (M+H)+

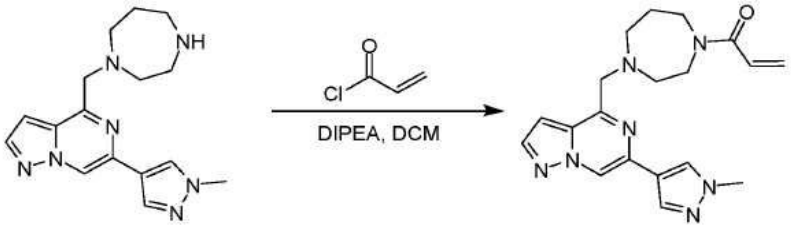
[1085] *4. 4-((1,4-다이아제판-1-일)메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드의 합성*



[1086]

[1087] EtOAc(10㎖) 중의 tert-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)-1,4-다이아제판-1-카복실레이트(180㎎, 437㎛ol)의 용액에 HCl/EtOAc(4M, 10㎖)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 4-((1,4-다이아제판-1-일)메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(0.13g, 조물질)를 황색 고체로서 제공하였고, 이것을 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 312.2 (M+H)+.

[1088] *5. 1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)-1,4-다이아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

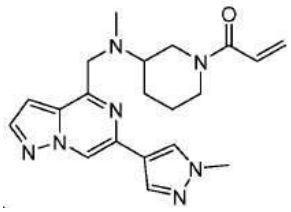


[1089]

[1090] DCM(20㎖) 중의 4-((1,4-다이아제판-1-일)메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(50㎎, 161㎛ol)의 용액에 DIPEA(62㎎, 482㎛ol), 그 다음 아크릴로일 클로라이드(17㎎, 193㎛ol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 분취용-HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150×25㎜×5um; 조건: 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 22-46% B, 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켜 1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)-1,4-다이아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(49㎎, 83% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 366.2 (M+H)+. 1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.02 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.07 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 6.15-6.09 (m, 1H), 5.68-5.62 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.63-3.54 (m, 4H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H).

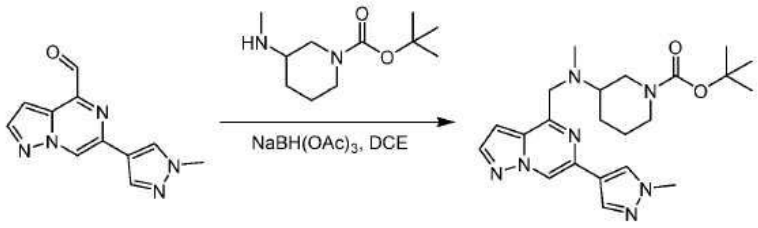
[1091] **실시예 91**. 1-(3-(메틸((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)아미노)피페리딘-1-일)프

로프-2-엔-1-온



[1092]

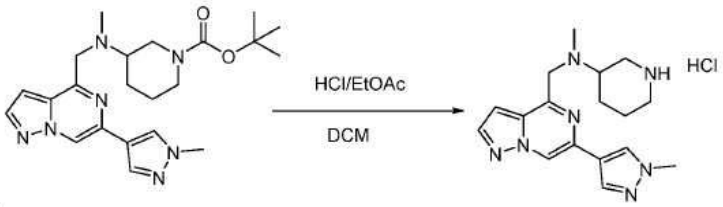
[1093] *1. tert-부틸 3-(메틸((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*



[1094]

[1095] DCE(10㎖) 중의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-카바알데하이드 (실시예 90, 단계 2, 100 mg, 440 μmol) 및 tert-부틸 3-(메틸아미노)피페리딘-1-카복실레이트(94mg, 440 μmol)의 용액에 $NaBH(OAc)_3$(466mg, 2.20mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 분취용 TLC(PE/EtOAc=0/1)로 정제시켜 tert-부틸 3-(메틸((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(100mg, 53%)를 황색 오일로서 제공하였다 LCMS m/z = 426.5 (M+H)+

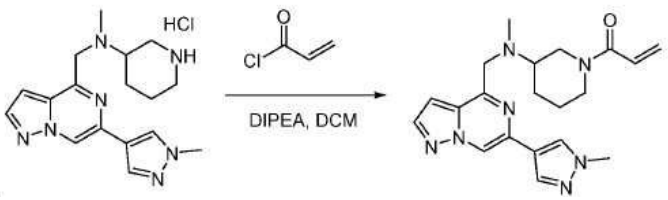
[1096] *2. N-메틸-N-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1097]

[1098] DCM(10㎖) 중의 tert-부틸 3-(메틸((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(100mg, 235 μmol)의 용액에 HCl/EtOAc(4M, 10㎖)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 N-메틸-N-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(90mg, 조물질)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 326.0 (M+H)+

[1099] *3. 1-(3-(메틸((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

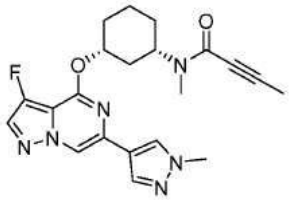


[1100]

[1101] DCM(20㎖) 중의 N-메틸-N-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)피페리딘-3-아민 하이드로클로라이드(80mg, 221 μmol)의 용액에 DIPEA(57mg, 442 μmol), 그 다음 아크릴로일 클로라이드(20mg, 221 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH(1㎖)로 반응정지시키고, 진공

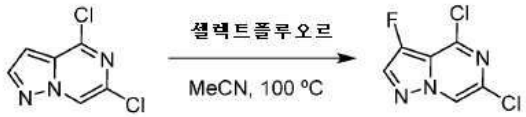
하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150×25㎜×5㎛; 조건: 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 21-51% B, 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분): 25)로 정제시켜 1-(3-(메틸((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)메틸)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(43㎎, 51% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 380.2 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.02 (s, 1H), 8.22 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.10-7.94 (m, 2H), 7.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.85-6.69 (m, 1H), 6.11-5.97 (m, 1H), 5.70-5.54 (m, 1H), 4.56-4.16 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.27-2.96 (m, 2H), 2.88-2.56 (m, 2H), 2.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.00-1.74 (m, 2H), 1.69-1.31 (m, 2H).

[1102] **실시예 92**. N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)-N-메틸부트-2-인아마이드



[1103]

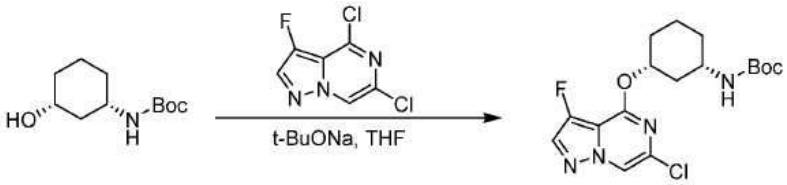
[1104] *1. 4,6-다이클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[1105]

[1106] MeCN(1200㎖) 및 AcOH(120㎖) 중의 셀렉트플루오르(Selectfluor)(226g, 638㎜ol)의 용액에 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(80g, 426㎜ol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜, 물(300㎖)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(300㎖×2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(300㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(PE 중의 0%에서 50%의 EtOA)로 정제시키고, 생성물을 분취용 HPLC(칼럼: Phenomenex Luna C18 (250*80㎜*15um), 조건: 물(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-MeCN 40-68% B; 구배 시간(분): 21; 유량(㎖/분): 250)로 정제시키고, 그 다음 동결건조시켜 4,6-다이클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진(13.5g, 15% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 206.0 (M+H)+

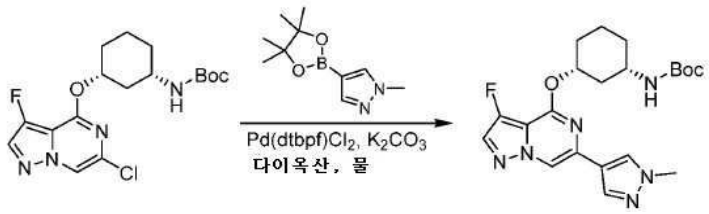
[1107] *2. tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트의 합성*



[1108]

[1109] THF(2㎖) 중의 tert-부틸 ((1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실)카바메이트(110㎎, 511㎛ol)의 용액에 t-BuONa(98㎎, 1.02㎜ol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 4,6-다이클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진(158㎎, 766㎛ol)을 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 분취용-TLC(PE/EtOAc=4/1)로 정제시켜 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트(90㎎, 46% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 407.2 (M+H)+

[1110] *3. tert-부틸 ((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트의 합성*



[1111]

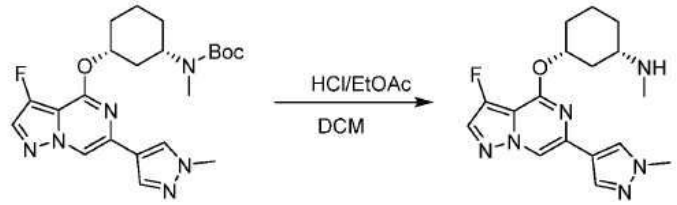
[1112] 다이옥산(2㎖) 및 물(0.4㎖) 중의 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트(90㎎, 234㎛ol)의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(73㎎, 351㎛ol), K_2CO_3(97㎎, 702㎛ol) 및 Pd(dtbpf)Cl_2(15㎎, 230㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 90℃에서 N_2 하에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 분취용-TLC(PE/EtOAc=0/1)로 정제시켜 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트(80㎎, 79% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 431.2 (M+H)+

[1113] *4. tert-부틸 ((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)(메틸)카바메이트의 합성*

[1114]

[1115] DMF(4㎖) 중의 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트(80㎎, 186㎛ol)의 용액에 NaH(22㎎, 558㎛ol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. MeI(53㎎, 372㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(1㎖)로 반응정지시키고, 진공 하에서 농축시켜 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)(메틸)카바메이트(70㎎, 조물질)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 445.3 (M+H)+

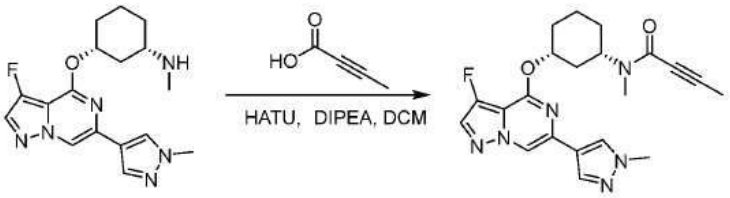
[1116] *5. (1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로헥산-1-아민의 합성*



[1117]

[1118] DCM(8㎖) 중의 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)(메틸)카바메이트(70㎎, 157㎛ol)의 용액에 HCl/EtOAc(5㎖, 4M)를 첨가하고, 이 반응물을 15℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 분취용-HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150×25㎜×5㎛; 조건: 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 19-49% B, 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분): 25)로 정제시켜 (1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로헥산-1-아민(50㎎, 92% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 345.1 (M+H)+

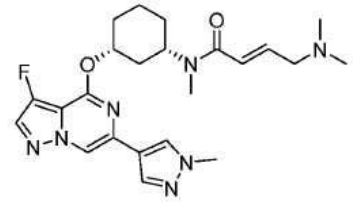
[1119] *6. N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)-N-메틸부트-2-인아마이드의 합성*



[1120]

[1121] DCM(30㎖) 중의 (1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로헥산-1-아민(45㎎, 131㎛ol)의 용액에 DIPEA(34㎎, 261㎛ol), 부트-2-인오산(12㎎, 144㎛ol) 및 HATU(50㎎, 131㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 15℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 분취용-HPLC(칼럼: Waters Xbridge BEH C18 100×25㎜×5㎛; 조건: 물(0.225% FA)-MeCN, 개시 B 24 종료 B 54, 구배 시간(분) 12, 유량(㎖/분): 25)로 정제시켜 N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)-N-메틸부트-2-인아마이드(20㎎, 37% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 411.3 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 8.27 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 3.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.94-1.50 (m, 6H).

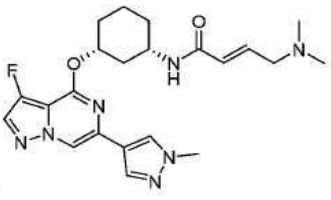
[1122] **실시예 93**. (E)-4-(다이메틸아미노)-N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)-N-메틸부트-2-엔아마이드



[1123]

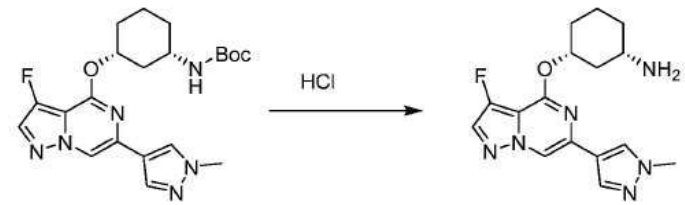
[1124] (1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로헥산-1-아민(실시예 92, 단계 5) 및 (E)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔오산, 실시예 92에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서)로부터 (E)-4-(다이메틸아미노)-N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)-N-메틸부트-2-엔아마이드를 백색 고체로서 얻었다. LCMS m/z = 456.2 (M+H)+. 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.61 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.77-6.50 (m, 2H), 5.54-5.29 (m, 1H), 4.58-4.10 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 3H), 2.24-2.15 (m, 8H), 1.88-1.44 (m, 6H).

[1125] **실시예 94**. (E)-4-(다이메틸아미노)-N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-엔아마이드



[1126]

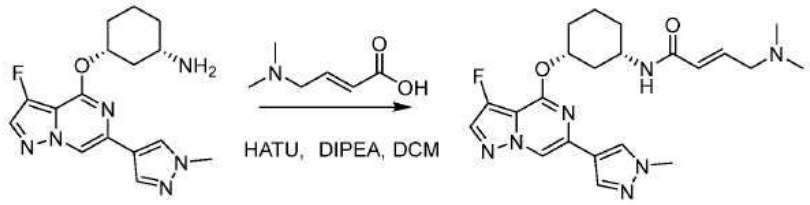
[1127] *1. (1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1128]

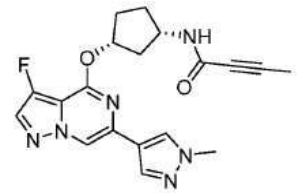
[1129] 실시예 92, 단계 5에 기재된 절차에 따라서 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트(단계 3, 실시예 92)로부터 (1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드를 제조하였다.

[1130] *2. (E)-4-(다이메틸아미노)-N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-엔아마이드의 합성*

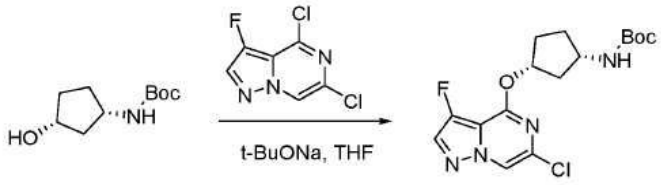
[1131] 

[1132] 실시예 92에 기재된 것과 유사한 방법에 따라서 (1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 및 (E)-4-(다이메틸아미노)부트-2-엔오산으로부터 (E)-4-(다이메틸아미노)-N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-엔아마이드를 백색 고체로서 얻었다. LCMS m/z = 442.2 (M+H)+. 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.30-8.12 (m, 2H), 8.06-7.98 (m, 2H), 6.5-6.50 (m, 1H), 5.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 2.95 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.23-2.01 (m, 7H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52-1.35 (m, 3H), 1.24-1.11 (m, 2H).

[1133] **실시예 95**. N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸) 부트-2-인아마이드

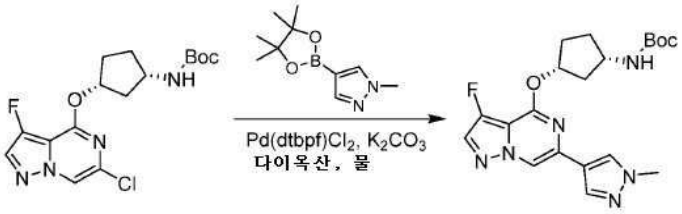
[1134] 

[1135] *1. tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트의 합성*

[1136] 

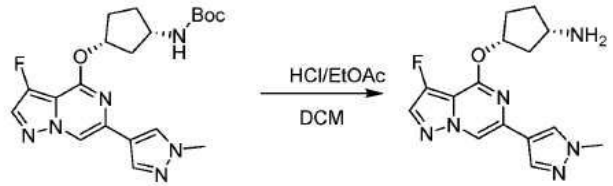
[1137] 실시예 92, 단계 2에 대해서 기재된 절차에 따라서 tert-부틸 ((1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트 및 다이클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진(단계 1, 실시예 92)으로부터 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트를 백색 고체로서 얻었다(140mg, 76% 수율). LCMS m/z = 371.2 (M+H)+

[1138] *2. tert-부틸 ((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트의 합성*

[1139] 

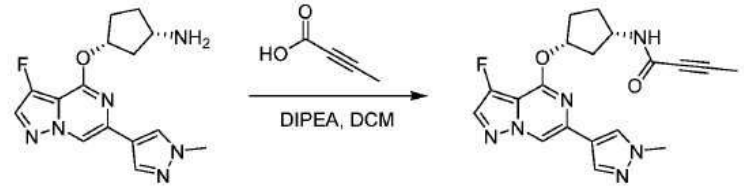
[1140] 실시예 92, 단계 3에 대해서 기재된 절차에 따라서 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-클로로-3-플루오로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트로부터 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트를 백색 고체로서 얻었다(120mg, 89% 수율). LCMS m/z = 417.2 (M+H)+

[1141] *3. (1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*

[1142] 

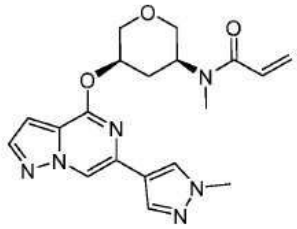
[1143] HCl/EtOAc(4M, 7.14mℓ) 중의 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(500mg, 1.20mmol)의 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켜 (1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 하이드로클로라이드(400mg, 조물질)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 317.1 (M+H)+

[1144] *4. N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)-N-메틸부트-2-인아마이드의 합성*

[1145] 

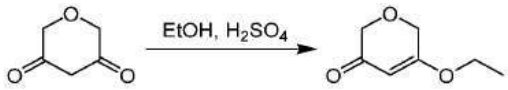
[1146] DIPEA(98mg, 759μmol) 및 부트-2-인오산(58mg, 685μmol)을 DCM(8mℓ) 중의 (1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 하이드로클로라이드(120mg, 379μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. HATU(174mg, 455μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 조물질을 분취용 HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150×25mm×5㎛, 조건: 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 개시 B 28, 종료 B 58, 구배 시간(분) 10, 유량(mℓ/분) 25)로 정제시켜 N-((1S,3R)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)-N-메틸부트-2-인아마이드(62mg, 43% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 383.1 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ = 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.72-5.67 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H).

[1147] **실시예 96**. N-메틸-N-((시스)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)아크릴아마이드.



[1148]

[1149] *1. 5-에톡시-2H-피란-3(6H)-온의 합성*



[1150]

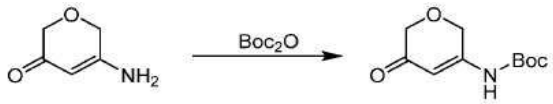
[1151] EtOH(100㎖) 중의 2H-피란-3,5(4H,6H)-다이온(5g, 43.8mmol)의 용액에 H_2SO_4(5.37㎖, 101mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수성 용액(50㎖)으로 반응정지시키고, 그 다음 감압 하에서 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(60㎖×3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(80㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 CombiFlash®(PE/EtOAc=5/1)로 정제시켜 5-에톡시-2H-피란-3(6H)-온(2.4g, 39% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 143.3 (M+H)+

[1152] *2. 5-아미노-2H-피란-3(6H)-온의 합성*

[1153]

[1154] EtOH(50㎖) 중의 5-에톡시-2H-피란-3(6H)-온(2.4g, 16.9mmol)의 용액을 드라이아이스욕에서 냉각시키고, NH_3(g)를 교반하면서 10분 동안 버블링시키고, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 CombiFlash®(PE / EtOAc=0/1)로 정제시켜 5-아미노-2H-피란-3(6H)-온(1.78g, 93% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.41-6.75 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.80 (s, 2H).

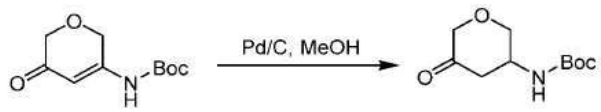
[1155] *3. tert-부틸 (5-옥소-5,6-다이하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트의 합성*



[1156]

[1157] DCM(30㎖) 중의 5-아미노-2H-피란-3(6H)-온(1.78g, 15.7mmol)의 용액에 TEA(3.2g, 31.5mmol) 및 tert-부톡시카보닐 tert-부틸 카보네이트(5.16g, 23.7mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조물질을 CombiFlash®(PE/EtOAc=2/1)로 정제시켜 tert-부틸 (5-옥소-5,6-다이하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(500mg, 28% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 214.3 (M+H)+

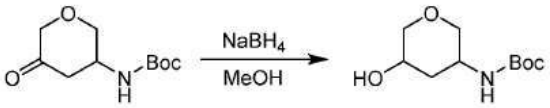
[1158] *4. tert-부틸 (5-옥소테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트의 합성*



[1159]

[1160] MeOH(20㎖) 중의 tert-부틸 (5-옥소-5,6-다이하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(500mg, 1.2mmol)의 용액에 Pd/C(374mg, 10% 순도)를 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 H_2(15psi) 하에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켜 tert-부틸 (5-옥소테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(500mg, 79% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 216.3 (M+H)+

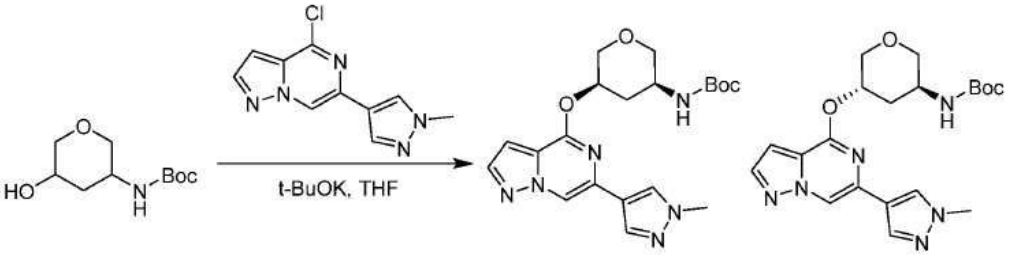
[1161] *5. tert-부틸 (5-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트의 합성*



[1162]

[1163] MeOH(20㎖) 중의 tert-부틸 (5-옥소-5,6-다이하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(500㎎, 2.32㎜ol)의 용액에 $NaBH_4$(176㎎, 4.65㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5㎖)로 반응정지시켰다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜 tert-부틸 (5-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(500㎎, 조물질)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 218.3 (M+H)+

[1164] *6. rac-tert-부틸 ((3R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트 및 rac-tert-부틸 ((3R,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트의 합성*



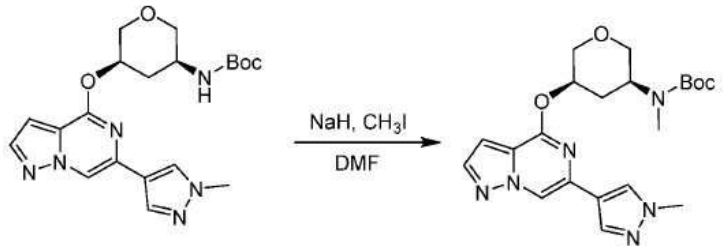
[1165]

[1166] THF(30㎖) 중의 tert-부틸 (5-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(250㎎, 1.15㎜ol) 및 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 350㎎, 1.50㎜ol)의 용액에 t-BuONa(553㎎, 5.75㎜ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물(10㎖)로 반응을 정지시키고, EtOAc(10㎖×3)로 추출하고, 합한 유기층을 H_2O(10㎖) 및 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 분취용-HPLC(칼럼 Gemini C18 150×30㎜×4um; 조건 물(0.225% FA)-MeCN 개시 B 35, 종료 B 65 구배 시간(분) 11, 유량(㎖/분) 30)로 정제시켜 하기를 제공하였다:

[1167] 피크 1, 백색 고체로서의 rac-tert-부틸 ((3R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(80㎎, 15% 수율, 90% 순도). 1HNMR: (500MHz, MeOH-d_6) δ = 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01-7.85 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.53-5.41 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.8-3.45 (m, 1H), 2.42-2.40 (d, J = 10 Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

[1168] 피크 2, rac-tert-부틸 ((3R,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(60㎎, 11% 수율). 1HNMR: (500MHz, MeOH-d_6) δ = 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03-7.90 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.80-3.75 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.39-2.34 (d, J = 15 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). NOE를 사용하여 생성물의 입체화학을 결정하였다.

[1169] *7. rac-tert-부틸 메틸((3R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트의 합성*

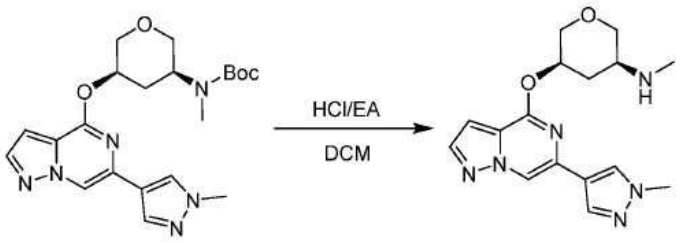


[1170]

[1171] DCM(15㎖) 중의 rac-tert-부틸 ((3R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트

라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(80㎎, 0.193㎜ol)의 용액에 NaH(23㎎, 0.579㎜ol, 60% 순도)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. CH_3I(82㎎, 579㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(20㎖)로 반응을 정지시키고, EtOAc(20㎖×3)로 추출하고, 합한 유기층을 H_2O(20㎖×3) 및 염수(30㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축시켜 rac-tert-부틸 메틸((3R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(65㎎, 조물질)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 429.2 (M+H)+

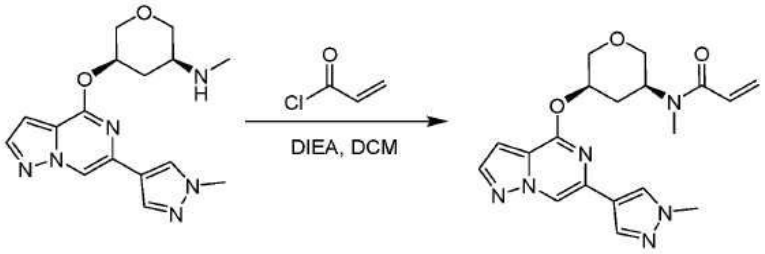
[1172] *8. rac-(3R,5S)-N-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1173]

[1174] DCM(10㎖) 중의 rac-tert-부틸 메틸((3R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(65㎎, 0.152㎜ol)의 용액에 HCl/EtOAc(4M, 2㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 rac-(3R,5S)-N-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-아민 하이드로클로라이드(65㎎, 조물질)를 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 329.2 (M+H)+

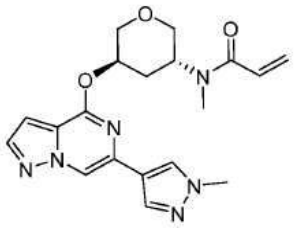
[1175] *9. rac-N-메틸-N-((3R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)아크릴아마이드의 합성*



[1176]

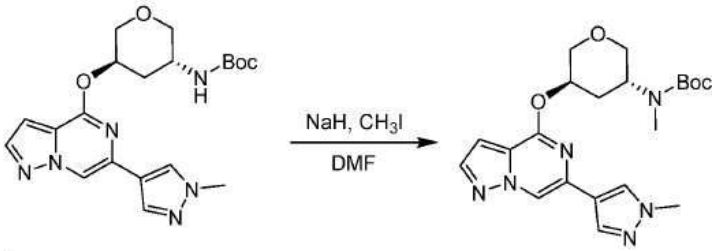
[1177] DCM(10㎖) 중의 rac-(3R,5S)-N-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-아민 하이드로클로라이드(65㎎, 0.198㎜ol) 및 DIPEA(77㎎, 597㎛ol)의 용액에 아크릴로일 클로라이드(23.3㎎, 257㎛ol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 그 다음 MeOH(3㎖)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반하고, 그 다음 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC(칼럼 Welch Xtimate C18 150×25㎜×5um; 조건 물(0.05% NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-MeCN 개시 B 25, 종료 B 55 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켜 rac-N-메틸-N-((3R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)아크릴아마이드(52㎎, 69% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 405.0 $(M+Na)^+$; 1HNMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 6.98-6.69 (m, 2H), 6.16-6.05 (m, 1H), 5.69-5.47 (m, 1H), 5.58-5.37 (m, 1H), 4.70-4.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.65-3.42 (m, 2H), 3.03-2.85 (m, 3H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H).

[1178] **실시예 97**. rac-N-메틸-N-((3R,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)아크릴아마이드.



[1179]

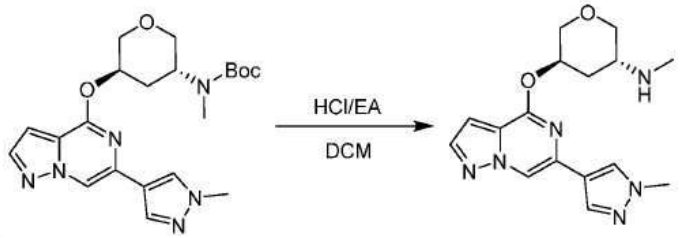
[1180] *1. tert-부틸 메틸((트랜스)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트의 합성*



[1181]

[1182] 실시예 95, 단계 7에 기재된 절차에 따라서 rac-tert-부틸 ((3R,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트(단계 6, 실시예 96)로부터 rac-tert-부틸 메틸((3R,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트를 얻었다(50mg, 조물질). LCMS m/z = 451.2 $(M+Na)^+$

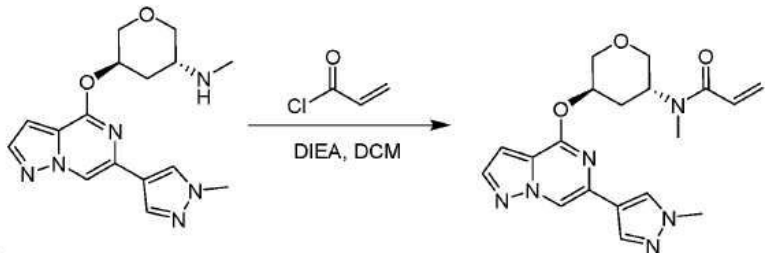
[1183] *2. rac-(3R,5R)-N-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1184]

[1185] 실시예 96, 단계 8에 기재된 절차에 따라서 rac-tert-부틸 메틸((3R,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트 하이드로클로라이드로부터 rac-(3R,5R)-N-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-아민 하이드로클로라이드를 갈색 오일로서 얻었다(50mg, 조물질). LCMS m/z = 329.2 (M+H)+

[1186] *3. rac-N-메틸-N-((3R,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)아크릴아마이드의 합성*

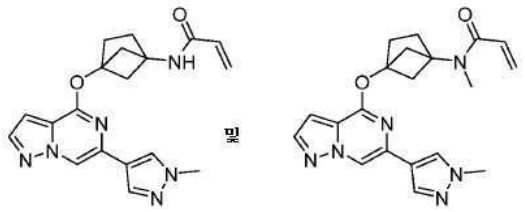


[1187]

[1188] 실시예 96, 단계 9에 기재된 절차에 따라서 rac-tert-부틸 메틸((3R,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)카바메이트 하이드로클로라이드로부터 rac-N-메틸-N-((3R,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3-일)아크릴아마이드를 백색 고체로서 얻었다(54mg, 93% 수율). LCMS m/z = 405.0 (M+H)+ 1HNMR (500MHz, DMSO-d_6) δ =

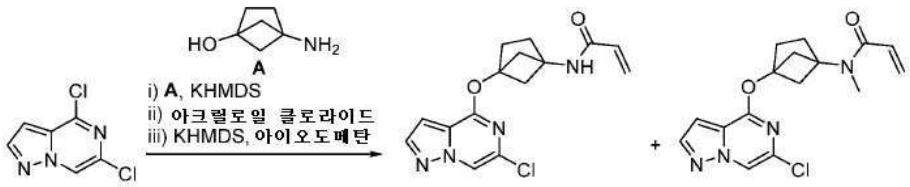
8.77 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-7.88 (m, 2H), 6.95-6.79 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 6.15-5.94 (m, 1H), 5.72-5.58 (m, 2H), 4.85-4.36 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.53 (m, 3H), 2.99-2.83 (m, 3H), 2.34-2.09 (m, 2H).

[1189] **실시예 98 및 99**: *N*-(4-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아크릴아마이드 및 *N*-메틸-*N*-(4-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아크릴아마이드



[1190]

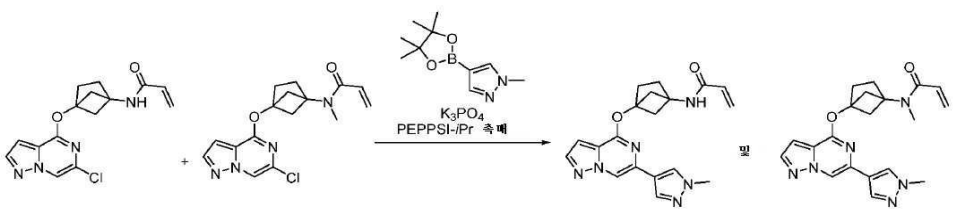
[1191] *1. N-(4-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아크릴아마이드 및 N-(4-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*



[1192]

[1193] RT에서 KHMDS(1M THF, 3.65㎖)를 THF(10㎖) 중의 4-아미노바이사이클로[2.1.1]헥산-1-올 하이드로클로라이드(300㎎, 2.01㎜ol)의 용액에 5분 이내에 첨가하였다. 10분 동안 그 온도에서 교반한 후, THF(4㎖) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(343㎎, 1.82㎜ol)의 용액을 5분 이내에 적가하였다. 15분 후 RT에서 아크릴로일 클로라이드(150㎕, 1.82㎜ol)를 격렬하게 교반되는 암갈색 반응 혼합물에 적가하고, 교반을 추가로 30분 동안 계속하였다. 추가의 KHMDS(1M THF, 3.65㎖)를 반응 혼합물에 첨가하고, 그 다음 아이오도메탄(140㎕, 2.28㎜ol)을 적가하였다. RT에서 추가로 60분 동안 교반한 후, EtOAc(10㎖) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(10㎖)를 첨가하여 반응 혼합물을 희석시켰다. 2상 혼합물을 15분 동안 격렬하게 교반하고, 유기상을 분리시키고, 물(10㎖), 염수(10㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 분리 불가능한 N-(4-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)-N-메틸아크릴아마이드 및 N-(4-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아크릴아마이드의 4:1 혼합물을 주황색 검으로서 제공하였다(353㎎). LCMS m/z = 333.1 $(M+H)^+$, LCMS m/z = 319.0 $(M+H)^+$.

[1194] *2. N-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아크릴아마이드 및 N-메틸-N-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아크릴아마이드의 합성*



[1195]

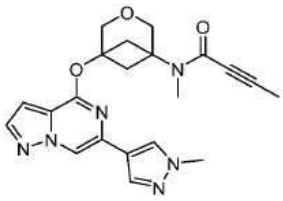
[1196] 다이옥산(10㎖) 및 물(1㎖) 중의 N-(4-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)-N-메틸아크릴아마이드 및 N-(4-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아크릴아마이드(353㎎, 1.06㎜ol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(441, 2.12㎜ol), K_3PO_4(675㎎, 3.18㎜ol) 및 PePPSI-*i*Pr 촉매(145㎎, 212 μ㏖)의 4:1 혼합물의 4:1 혼합물의 혼

합물에 질소를 30분 동안 퍼징하여 탈기시켰다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 환류 가열시키고, RT까지 냉각시키고, EtOAc(25㎖)로 희석시켰다. 분리된 유기상을 물(20㎖) 및 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 20-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3), 그 다음 분취용 HPLC(XSelect CSH Prep C18 OBD 5um 30×100㎜; 방법: (A) 95% {H_2O}/(B) 5% {아세토나이트릴}, 0.2% NH_4OH 함유(0.5분 동안 초기 조건 유지), 그 다음 12분(유량: 50㎖/분)에 걸친 5%(A)/75%(B)로의 선형 구배로 정제시켜 하기를 제공하였다:

[1197] **실시예 98** N-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아크릴아마이드(13mg, 3% 수율). LCMS m/z = 365.1 (M+H)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87-8.01 (m, 2H), 6.77 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 6.18-6.31 (m, 2H), 5.65 (dd, *J*=4.58, 7.63 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.47 (br s, 2H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 2H).

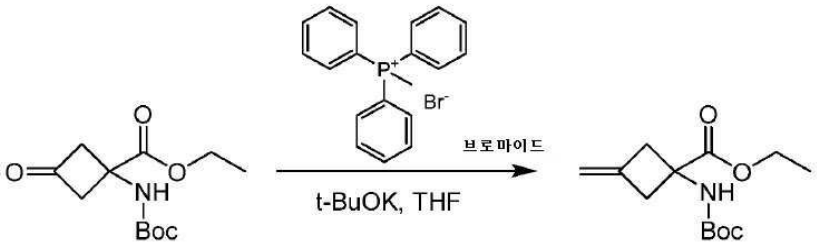
[1198] **실시예 99** N-메틸-N-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헥산-1-일)아크릴아마이드(71mg, 18% 수율). LCMS m/z = 401.1 (M+Na)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79-7.95 (m, 2H), 6.72 (d, *J*=1.83 Hz, 2H), 6.21 (dd, *J*=1.83, 17.09 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J*=2.14, 10.68 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (br s, 3H), 2.64 (br s, 2H), 1.98-2.37 (m, 6H).

[1199] **실시예 100**. N-메틸-N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)부트-2-인아마이드



[1200]

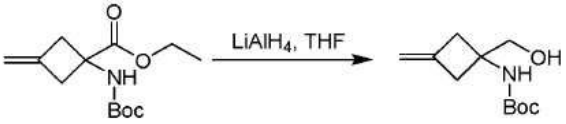
[1201] *1. 에틸 1-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸렌사이클로부탄-1-카복실레이트의 합성*



[1202]

[1203] THF(250㎖) 중의 메틸트라이페닐포스포늄(13.88g, 38.9mmol)의 용액에 t-BuOK (1M, 38.9㎖)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 N_2 하에서 30분 동안 교반하였다. 에틸 1-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-옥소사이클로부탄-1-카복실레이트(5g, 19.4mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc=5:1에서 0:1로)로 정제시켜 에틸 1-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸렌사이클로부탄-1-카복실레이트(1.6g, 29% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 256.3 (M+H)+

[1204] *2. tert-부틸 (1-(하이드록시메틸)-3-메틸렌사이클로부틸)카바메이트의 합성*

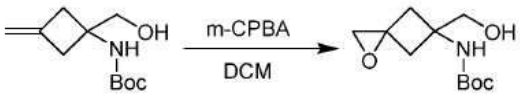


[1205]

[1206] 0℃에서 N_2 하에서 THF(45㎖) 중의 에틸 1-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸렌사이클로부탄e-1-카복실레이트(1.5g, 5.88mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(600mg, 15.8mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 6시간 동안 교반하였다.

물(2㎖)을 적가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc=5:2에서 0:1로)로 정제시켜 tert-부틸 (1-(하이드록시메틸)-3-메틸렌사이클로부틸)카바메이트(1.09g, 78% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 214.3 (M+H)+

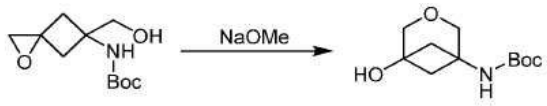
[1207] *3. tert-부틸 (5-(하이드록시메틸)-1-옥사스피로[2.3]헥산-5-일)카바메이트의 합성*



[1208]

[1209] 20℃에서 DCM(20㎖) 중의 tert-부틸 (1-(하이드록시메틸)-3-메틸렌사이클로부틸)카바메이트(900㎎, 4.22㎜ol)의 혼합물에 MCPBA(1.80g, 8.87㎜ol, 85% 순도)를 첨가하였다. 이 반응물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 수성 Na_2SO_3(20㎖)로 반응정지시키고, 물(30㎖)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(3×30㎖)으로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 $NaHCO_3$(30㎖), 포화 수성 Na_2SO_3(30㎖) 및 염수(30㎖)로 세척하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축시켜 tert-부틸 (5-(하이드록시메틸)-1-옥사스피로[2.3]헥산-5-일)카바메이트(800㎎, 조물질)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 230.3 (M+H)+

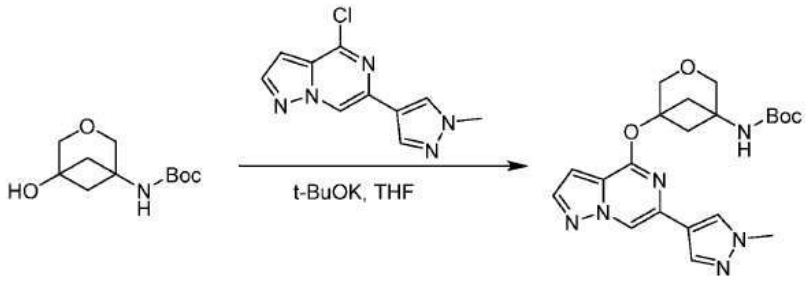
[1210] *4. tert-부틸 (5-하이드록시-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트의 합성*



[1211]

[1212] 20℃에서 MeOH(20㎖) 중의 tert-부틸 (5-(하이드록시메틸)-1-옥사스피로[2.3]헥산-5-일)카바메이트(800㎎, 3.49㎜ol)의 용액에 NaOMe(189㎎, 3.49㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 12시간 동안 교반하였다. HCl 수성을 첨가하여 pH = 8로 조정하고, 생성된 혼합물을 DCM(20㎖×3), 염수(3㎖)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc=5:4에서 0:1로)로 정제시켜 tert-부틸 (5-하이드록시-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트(300㎎, 30% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 230.3 (M+H)+

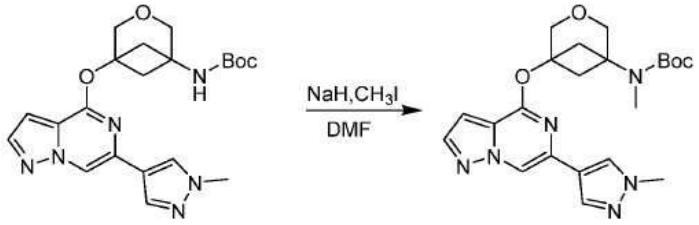
[1213] *5. tert-부틸 (5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트의 합성*



[1214]

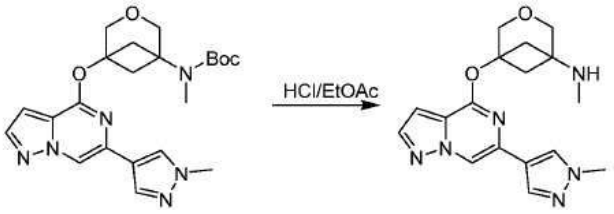
[1215] THF(50㎖) 중의 tert-부틸 (5-하이드록시-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트(270㎎, 1.18㎜ol)의 용액에 t-BuOK (396㎎, 3.53㎜ol) 및 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 275㎎, 1.18㎜ol)을 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 t-BuOK(264㎎, 2.36㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 분취용 HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150×25㎜×5㎛; 조건: 물(10㎜M NH_4HCO_3)-MeCN, 개시 B 39, 종료 B 69, 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켜 tert-부틸 (5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트(230㎎, 44% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 427.3 (M+H)+

[1216] *6. tert-부틸 메틸(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트의 합성*

[1217] 

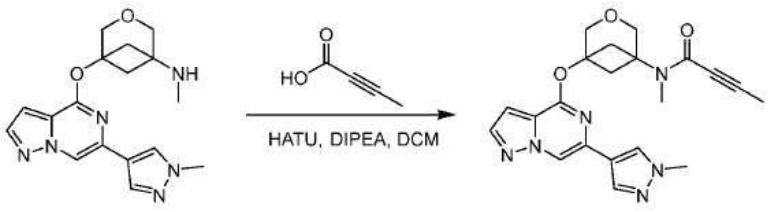
[1218] DMF(5㎖) 중의 tert-부틸 (5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트(200㎎, 469㎛ol)의 용액에 NaH(47㎎, 1.17㎜ol, 60% 순도)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하고, 그 다음 0℃까지 냉각시켰다. CH_3I(67㎎, 469㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 다음 동결건조시키고, 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc=1:1에서 0:1로)로 정제시켜 tert-부틸 메틸(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트(200㎎, 97% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 441.2 (M+H)+

[1219] *7. N-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*

[1220] 

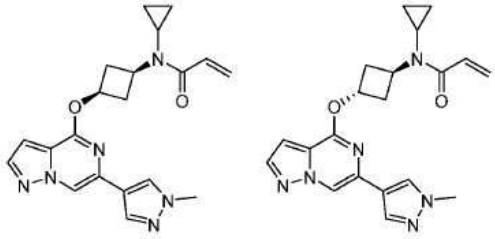
[1221] DCM(10㎖) 중의 tert-부틸 메틸(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)카바메이트(190㎎, 431㎛ol)의 용액에 HCl/EtOAc(4M, 10㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 N-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-아민 하이드로클로라이드(150㎎, 조물질)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 341.2 (M+H)+

[1222] *8. N-메틸-N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)부트-2-인아마이드의 합성*

[1223] 

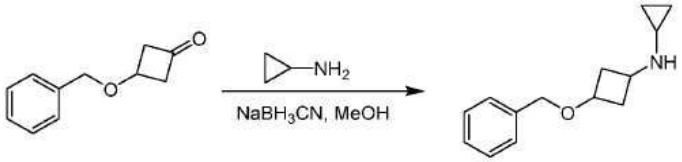
[1224] 실시예 95, 단계 4에 기재된 절차에 따라서 N-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-아민 하이드로클로라이드로부터 N-메틸-N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-옥사바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)부트-2-인아마이드를 백색 고체로서 얻었다(63㎎, 74% 수율). LCMS m/z = 407.1 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ ppm: 8.52-8.48 (m, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 5H), 3.19-2.95 (m, 5H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 3H).

[1225] **실시예 101 및 102**. N-사이클로프로필-N-((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드 및 N-사이클로프로필-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드



[1226]

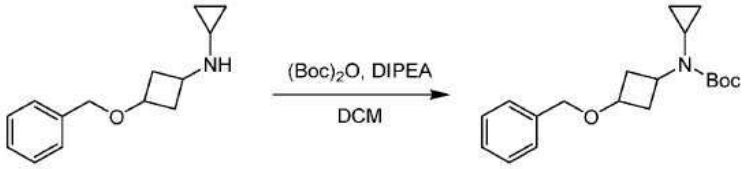
[1227] *1. 3-(벤질옥시)-N-사이클로프로필사이클로부탄-1-아민의 합성*



[1228]

[1229] MeOH(20㎖) 중의 3-(벤질옥시)사이클로부탄-1-온(700㎎, 3.97㎜ol)의 용액에 사이클로프로필아민(2.27g, 40㎜ol)을 25℃에서 첨가하고, 용액을 0.5시간 동안 교반하였다. $NaBH_3CN$(499㎎, 7.95㎜ol)을 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 조 생성물을 PE/EtOAc(1/0에서 2/1로)로 용리시키는 실리카겔 크로마토그래피로 정제시켜 3-(벤질옥시)사이클로부탄-1-온(400㎎, 44% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 218.3 (M+H)+

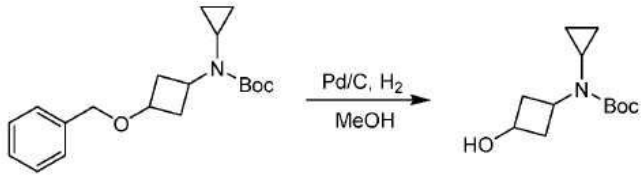
[1230] *2. tert-부틸 (3-(벤질옥시)사이클로부틸)(사이클로프로필)카바메이트의 합성*



[1231]

[1232] 25℃에서 THF(40㎖) 중의 3-(벤질옥시)사이클로부탄-1-온(300㎎, 1.38㎜ol)의 용액에 DIPEA(357㎎, 2.76㎜ol), 그 다음 다이-tert-부틸 다이카보네이트(603㎎, 2.76㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 150×25㎜×5 um, 이동상으로서 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 55에서 85%, 유량(㎖/분): 25)로 정제시켜 tert-부틸 (3-(벤질옥시)사이클로부틸)(사이클로프로필)카바메이트(410㎎, 94% 수율)를 오렌지색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 318.3 (M+H)+

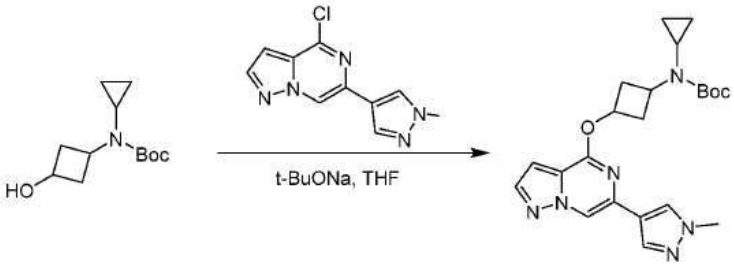
[1233] *3. tert-부틸 사이클로프로필(3-하이드록시사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[1234]

[1235] 25℃에서 MeOH(30㎖) 중의 tert-부틸 (3-(벤질옥시)사이클로부틸)(사이클로프로필)카바메이트(410㎎, 1.29㎜ol)의 용액에 Pd/C(1.5 g)를 첨가하고, 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고, H_2(3x)로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 그 다음 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜 tert-부틸 사이클로프로필(3-하이드록시사이클로부틸)카바메이트를 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 228.3 (M+H)+.

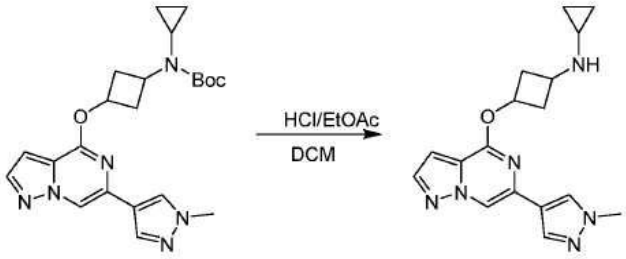
[1236] *4. tert-부틸 사이클로프로필(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[1237]

[1238] THF(20㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 257㎎, 1.10㎜ol)의 용액에 t-BuONa(317㎎, 3.30㎜ol), 그 다음 tert-부틸 사이클로프로필(3-하이드록시사이클로부틸)카바메이트(250㎎, 1.10㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 3/2로)로 정제시켜 tert-부틸 사이클로프로필(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(450㎎, 85% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 425.4 (M+H)+

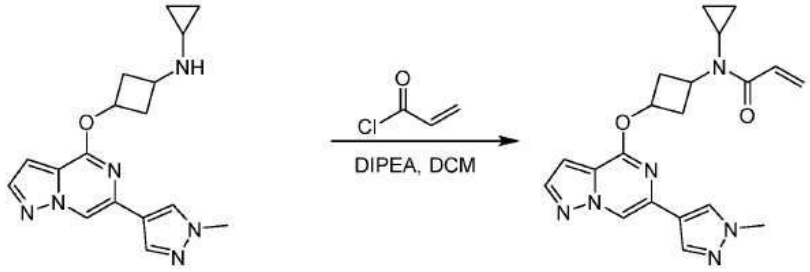
[1239] *5. N-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1240]

[1241] HCl/EtOAc(15㎖) 및 DCM(15㎖) 중의 tert-부틸 사이클로프로필(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(430㎎, 1.01㎜ol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 N-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드를 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 325.3 (M+H)+

[1242] *6. N-사이클로프로필-N-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*

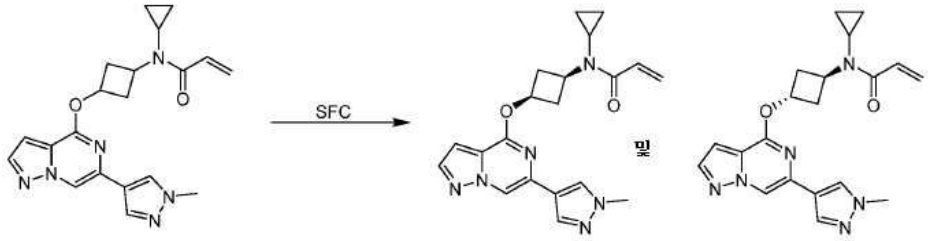


[1243]

[1244] DCM(30㎖) 중의 N-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드(315㎎, 0.97㎜ol)의 용액에 DIPEA(251㎎, 1.94㎜ol)를 첨가하고, 용액을 0℃까지 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드(88㎎, 0.97㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 150×25㎜×5um, 이동상으로서 물(10㎜M NH_4HCO_3)-MeCN, 30%에서 60%로, 유량(㎖/분): 25)로 정제시켜 N-사이클로프로필-N-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드(200㎎, 55% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 379.1 (M+H)+

[1245] *7. N-사이클로프로필-N-((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드 및 N-사이클로프로필-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-*

4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성



[1246]

[1247] N-사이클로프로필-N-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드(200mg, 0.53mmol)를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250㎜×30㎜×5㎛), 이동상으로서 25%(0.1%NH_3H_2O/EtOH), 유량(㎖/분): 60)로 정제시켜 하기를 제공하였다:

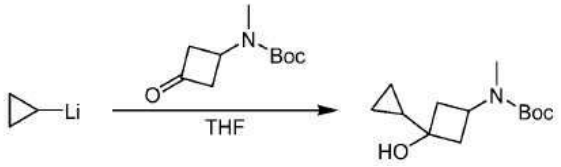
[1248] **실시예 101**: 백색 고체로서의 제1 용리 부분입체이성질체, 피크 1(99.8mg, 50% 수율), LCMS m/z = 379.2 (M+H)+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.12-6.08 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.47-2.44 (m, 2H), 0.91 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 0.65-0.62 (m, 2H).

[1249] **실시예 102**: 및 백색 고체로서의 제2 용리 부분입체이성질체, 피크 2(45.8mg, 22% 수율). LCMS m/z = 379.2 (M+H)+. 1H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16-7.96 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.14-6.09 (m, 1H), 5.69-5.68 (m, 1H), 5.67-5.54 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.61-2.56 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H).

[1250] 각각의 피크에서 생성물의 절대 화학은 배정되지 않았다.

[1251] **실시예 103 및 104**. N-((1s,3s)-3-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드 및 N-((1r,3r)-3-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드

[1252] *1. tert-부틸 (3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로부틸)(메틸)카바메이트*

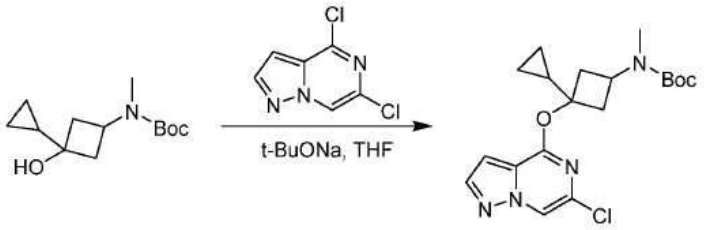


[1253]

[1254] -70℃에서 N_2 하에서 다이에틸 에터(8㎖) 중의 사이클로프로필 브로마이드(640mg, 5.29mmol)의 용액에 Sec-BuLi(1.3M, 3.05㎖)를 첨가하고, 혼합물을 -70℃에서 N_2 하에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 추가로 정제시키지 않고 직접 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1255] -70℃에서 N_2 하에서 THF(5㎖) 중의 tert-부틸 메틸(3-옥소사이클로부틸)카바메이트(200mg, 1.0mmol)의 용액에 사이클로프로필 리듐 용액을 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 N_2 하에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 주의 깊게 MeOH(15㎖)로 반응정지시키고, 그 다음 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 분취용-TLC(PE/EtOAc=1/1)로 정제시켜 tert-부틸 (3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로부틸)(메틸)카바메이트(180mg, 67% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 242.2 (M+H)+

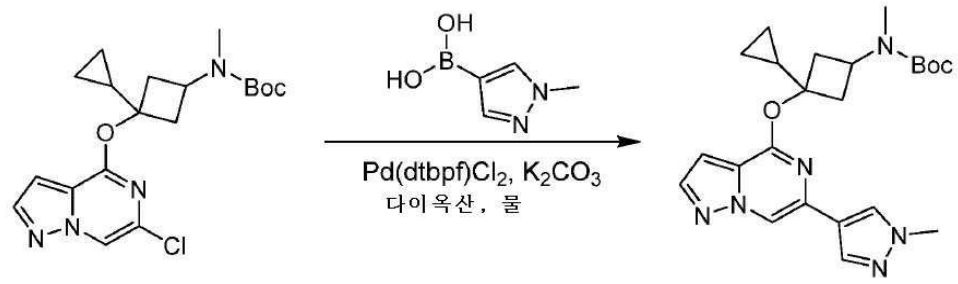
[1256] *2. tert-부틸 (3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-사이클로프로필사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*



[1257]

[1258] 20℃에서 THF(30㎖) 중의 tert-부틸 (3-사이클로프로필-3-하이드록시사이클로부틸)(메틸)카바메이트(300㎎, 1.24㎜ol)의 용액에 t-BuONa(358㎎, 3.73㎜ol)를 첨가하였다. 0℃에서 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(234㎎, 1.24㎜ol)을 혼합물에 서서히 첨가하고, 이 반응물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조물질을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 1/1로)로 정제시켜 tert-부틸 (3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-사이클로프로필사이클로부틸)(메틸)카바메이트(350㎎, 68% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 393.2 (M+H)+

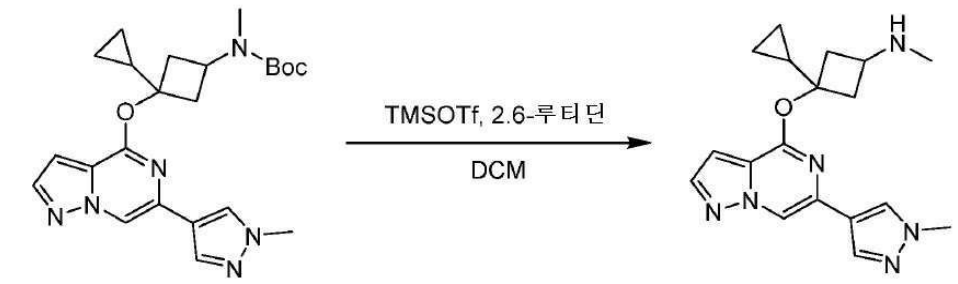
[1259] *3. tert-부틸 (3-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*



[1260]

[1261] 20℃에서 다이옥산(6㎖) 및 물(1.2㎖) 중의 tert-부틸 (3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-사이클로프로필사이클로부틸)(메틸)카바메이트(300㎎, 764㎛ol)의 용액에 K_2CO_3(317㎎, 2.29㎜ol) 및 (1-메틸-1H-피라졸-4-일)보론산(150㎎, 1.19㎜ol)을 첨가하였다. Pd(dtbpf)Cl_2(100㎎, 153㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 90℃에서 N_2 하에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 0/1로)로 정제시켜 tert-부틸 (3-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(300㎎, 89% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ = 8.43 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98-7.85 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 4.37-4.13 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 1.55-1.32 (m, 10H), 0.63-0.55 (m, 4H).

[1262] *4. 3-사이클로프로필-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*

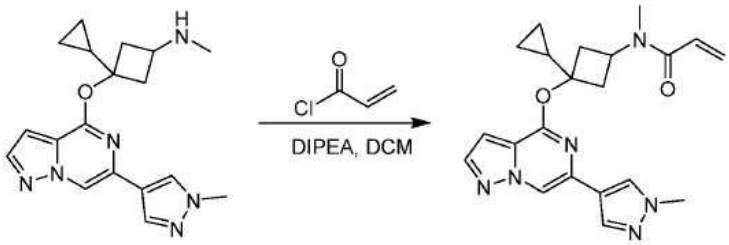


[1263]

[1264] 0℃에서 DCM(15㎖) 중의 tert-부틸 (3-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(250㎎, 570㎛ol)의 용액에 TMSOTf(634㎎, 2.85㎜ol) 및 2,6-루티딘(611㎎, 5.70㎜ol)을 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜

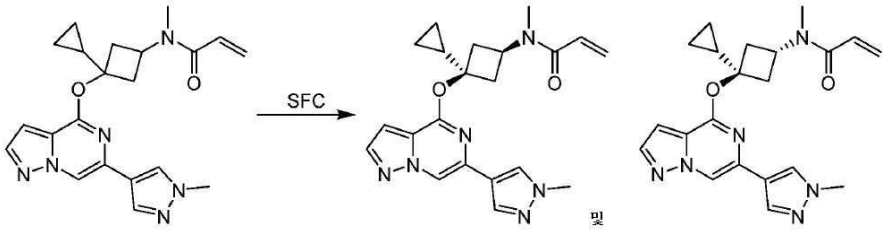
3-사이클로프로필-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(200mg, 조물질)을 황색 오일로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 직접 다음 단계를 위해서 사용하였다. LCMS m/z = 339.2 (M+H)+

[1265] *5. N-(3-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*

[1266] 

[1267] DCM(20mℓ) 중의 3-사이클로프로필-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(200mg, 591μmol)의 용액에 DIPEA(382mg, 2.96mmol)를 첨가하고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(80mg, 887μmol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50mℓ)에 붓고, DCM(50mℓ×3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 조물질을 제공하였고, 이것을 분취용-HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150×25mm×5㎛; 조건: 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 개시 B 30, 종료 B 60; 구배 시간(분): 10; 유량(mℓ/분): 25)로 정제시켜 N-(3-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드(150mg, 60% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 415.1 (M+H)+

[1268] *6. N-((1s,3s)-3-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드 및 N-((1r,3r)-3-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*

[1269] 

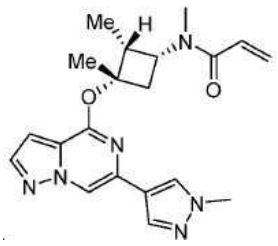
[1270] N-(3-사이클로프로필-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드(150mg, 382μmol)를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm,10㎛), 이동상으로서 (35% 0.1% $NH_3.H_2O$ EtOH), 유량(mℓ/분): 70)로 정제시켜 하기를 제공하였다:

[1271] **실시예 103**: 황색 고체로서 제1 용리 부분입체이성질체, 피크 1(75mg, 50% 수율). LCMS m/z = 415.2 (M+H)+ ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ = 8.44 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.76-6.64 (m, 1H), 6.24-6.11 (m, 1H), 5.88-5.71 (m, 1H), 4.62-4.26 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.80-2.61 (m, 4H), 2.12-2.06 (m, 1H), 0.64-0.61 (m, 4H).

[1272] **실시예 104**: 및 황색 고체로서 제2 용리 부분입체이성질체, 피크 2(7.4mg, 4.5% 수율). LCMS m/z = 415.2 (M+H)+ ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ = 8.45 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.22-6.07 (m, 1H), 5.77-5.60 (m, 1H), 4.85-4.47 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 0.63-0.56 (m, 4H).

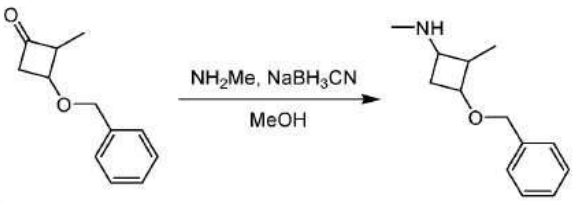
[1273] 각각의 피크에서 생성물의 절대 화학은 배정되지 않았다.

[1274] **실시예 105**. N-((1R,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드



[1275]

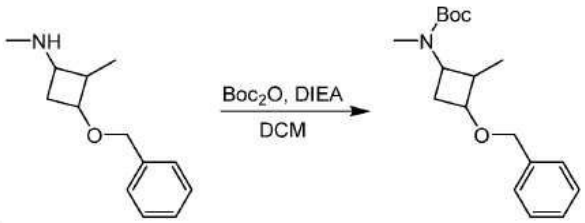
[1276] *1. 3-(벤질옥시)-N,2-다이메틸사이클로부탄-1-아민의 합성*



[1277]

[1278] MeOH(80㎖) 중의 DIPEA(2.04g, 15.8mmol)를 3-(벤질옥시)-2-메틸사이클로부탄-1-온(1.5g, 7.88mmol) 및 NH_2Me(3.01g, 31.5mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. $NaBH_3CN$(991mg, 15.8mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 3-(벤질옥시)-N,2-다이메틸사이클로부탄-1-아민(1.1g, 조물질)을 백색 고체로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 206.3 (M+H)+

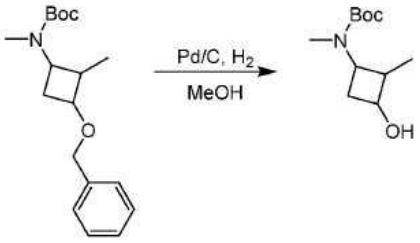
[1279] *2. tert-부틸 (3-(벤질옥시)-2-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*



[1280]

[1281] Boc_2O(1.75g, 8.04mmol)를 DCM(100㎖) 중의 3-(벤질옥시)-N,2-다이메틸사이클로부탄-1-아민(1.1g, 5.36mmol) 및 DIPEA(1.38g, 10.7mmol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc=15/1에서 8/1로)로 정제시켜 tert-부틸 (3-(벤질옥시)-2-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(1.3g, 79% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 306.3 (M+H)+

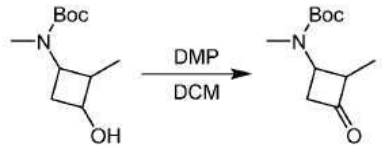
[1282] *3. tert-부틸 (3-하이드록시-2-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*



[1283]

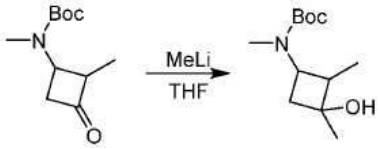
[1284] Pd/C(433mg, 4.07mmol)를 MeOH(20㎖) 중의 tert-부틸 (3-(벤질옥시)-2-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(1.3g, 4.26mmol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 50℃에서 H_2(50psi) 하에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔(PE:EtOAc=1:0에서 1:1로)로 정제시켜 tert-부틸 (3-하이드록시-2-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(400mg, 37% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 216.3 (M+H)+.

[1285] *4. tert-부틸 메틸(2-메틸-3-옥소사이클로부틸)카바메이트의 합성*

[1286] 

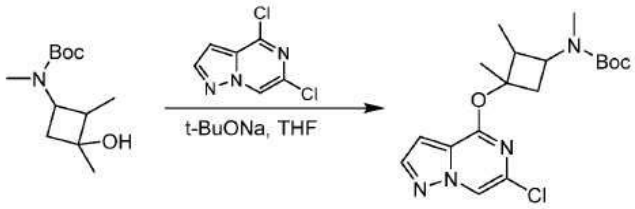
[1287] DCM(10㎖) 중의 tert-부틸 (3-하이드록시-2-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(400㎎, 1.86㎜ol) 및 DMP(541㎎, 2.79㎜ol)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 Na_2SO_3 수성(15㎖)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(3×40㎖)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc=1:0에서 1:1로)로 정제시켜 tert-부틸 메틸(2-메틸-3-옥소사이클로부틸)카바메이트(250㎎, 50% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 214.3 (M+H)+

[1288] *5. tert-부틸 (3-하이드록시-2,3-다이메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*

[1289] 

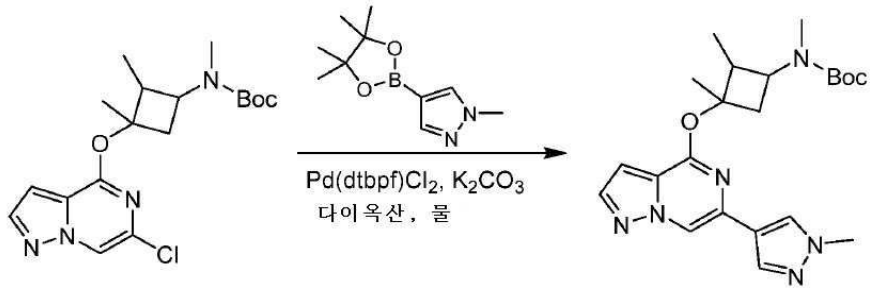
[1290] -70℃ 메틸리튬(1.6M, 4㎖)을 THF(5㎖) 중의 tert-부틸 메틸(2-메틸-3-옥소사이클로부틸)카바메이트(250㎎, 1.17㎜ol)의 용액에 첨가하고, -70℃에서 1시간 동안 이 반응물을 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl(10㎖)을 첨가하여 반응을 정지시키고, 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켜 tert-부틸 (3-하이드록시-2,3-다이메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(220㎎, 조물질)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 230.3 (M+H)+

[1291] *6. tert-부틸 (3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2,3-다이메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*

[1292] 

[1293] 20℃에서 THF(5㎖) 중의 tert-부틸 (3-하이드록시-2,3-다이메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(220㎎, 959㎛ol)의 용액에 t-BuONa (461㎎, 4.80㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 1시간 동안 교반하고, 그 다음 0℃까지 냉각시켰다. 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(330㎎, 1.76㎜ol) 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조물질을 분취용 HPLC(칼럼: Waters Xbridge BEH C18 100×25㎜×5㎛; 조건: 물(0.225% FA)-MeCN, 개시 B 50, 종료 B 80, 구배 시간(분) 12, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켜 tert-부틸 (3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2,3-다이메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(220㎎, 60% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 381.2 (M+H)+

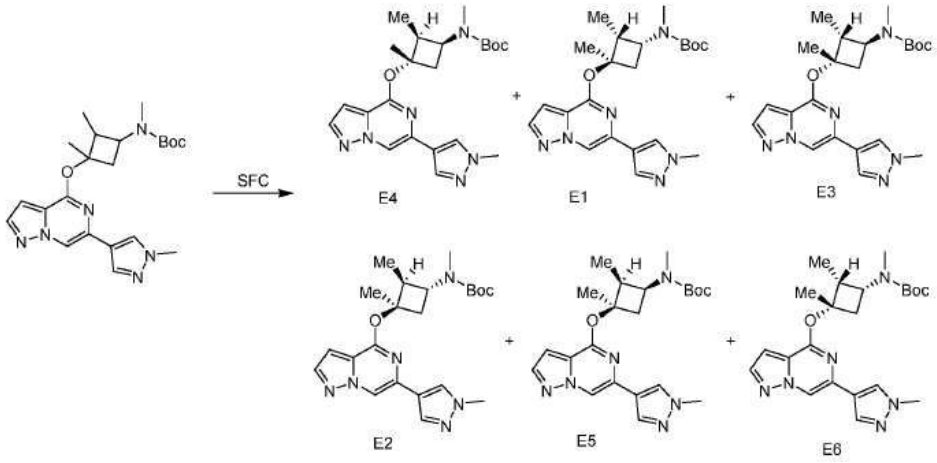
[1294] *7. tert-부틸 (2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*



[1295]

[1296] 다이옥산(2㎖) /물(0.4㎖) 중의 tert-부틸 (3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2,3-다이메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(200㎎, 525㎛ol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(200㎎, 961㎛ol), K_2CO_3(218㎎, 1.58㎜ol) 및 Pd(dtbpf)Cl_2(34㎎, 53㎛ol)의 혼합물을 N_2로 1분 동안 퍼징하고, 이 반응물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 분취용 HPLC(칼럼: Phenomenex Synergi C18 150×30㎜×4㎛; 조건: 물(0.225% FA)-MeCN, 개시 B 52, 종료 B 82, 구배 시간(분) 11.5, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켜 tert-부틸 (2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(130㎎, 58% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 427.3 (M+H)+

[1297] *8. tert-부틸 ((1S,2S,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트, tert-부틸 ((1R,2R,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트, tert-부틸 ((1S,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트, tert-부틸 ((1R,2S,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트, tert-부틸 ((1S,2S,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트 및 tert-부틸 ((1R,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*



[1298]

[1299] (입체화학은 임의로 배정함)

[1300] tert-부틸 (2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(450㎎, 1.06㎜ol)를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250㎜×30㎜, 10㎛), 25%(0.1% NH_3H_2O/IPA), 유량(㎖/분) 60)로 분리시켜 하기를 제공하였다:

[1301] 백색 고체로서의 제4 용리 피크, E4와의 혼합물로서의 제1 용리 피크, E1(75㎎, 조물질), Rf=3.14분 및 3.224분

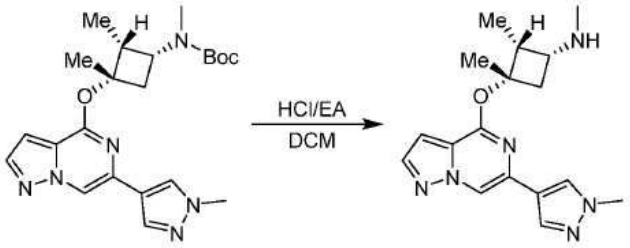
[1302] 백색 고체로서의 제2 용리 피크, E2(40㎎, 9% 수율), Rf=3.175분

[1303] 백색 고체로서의 제5 용리 피크, E5와의 혼합물로서의 제3 용리 피크, E3(140㎎, 조물질) Rf=3.215분 및 3.302분

[1304] 백색 고체로서의 제4 용리 피크, E4(60㎎, 13.33% 수율), Rf=3.222분

[1305] 및 백색 고체로서의 제6 용리 피크, E6(50㎎, 11.1%). Rf=3.739분

[1306] *9. (1R,2R,3S)-N,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*

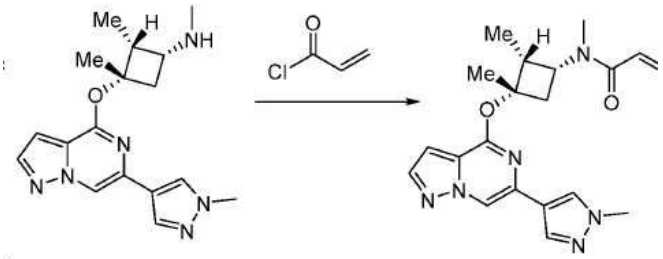


[1307]

[1308] (입체화학은 임의로 배정함)

[1309] DCM(5㎖) 중의 E6(45㎎, 0.106㎜ol)의 용액 및 HCl/EtOAc(4M, 10㎖)을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 (1R,2R,3S)-N,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(35㎎, 조물질)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 327.3 (M+H)+.

[1310] *10. N-((1R,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*

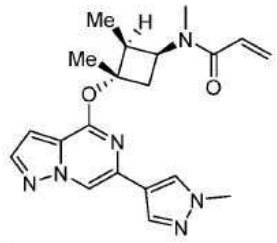


[1311]

[1312] (입체화학은 임의로 배정함)

[1313] DCM(20㎖) 중의 (1R,2R,3S)-N,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(45㎎, 0.138㎜ol) 및 DIPEA(36㎎, 0.276㎜ol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(12.5㎎, 0.138㎜ol)를 0℃에서 첨가하고, 이 반응물을 5분 동안 교반하였다. MeOH(3㎖)를 적가하여 반응을 정지시키고, 생성된 혼합물을 15℃에서 5분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 조물질을 분취용 HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150×25㎜×5㎛, 조건: 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 개시 B 29, 종료 B 59, 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켜 N-((1R,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드(26㎎, 50% 수율)를 연한 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 381.3 (M+H)+ 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ = 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02-7.88 (m, 2H), 6.80-6.64 (m, 2H), 6.33-6.20 (m, 1H), 5.84-5.73 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 3H), 3.20-3.08 (m, 3H), 3.06-2.82 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.11-1.00 (m, 3H).

[1314] **실시예 106**. N-((1S,2S,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드

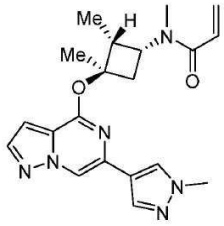


[1315]

[1316] (입체화학은 임의로 배정함)

[1317] 실시예 105에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 E4(단계 8, 실시예 102)로부터 N-((1S,2S,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드를 무색 오일로서 얻었다(11.3mg, 28% 수율). 화합물을 분취용-HPLC(칼럼: Boston Prime C18 150×30㎜×5㎛; 조건: 물(0.05% NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-MeCN; 개시 B 38, 종료 B 68, 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켰다. LCMS m/z = 403.2 (M+H)+ 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ = 8.46 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96-7.95 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 5.76-5.67 (m, 1H), 4.74-4.36 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.13- 3.05 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

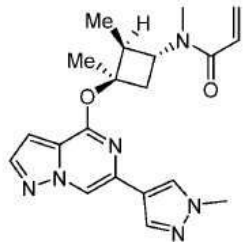
[1318] 실시예 107. N-((1R,2R,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드



[1319] (입체화학은 임의로 배정함)

[1320] 실시예 105에 기재된 절차에 따라서 E1과 E4의 혼합물(단계 8, 실시예 105)로부터 N-((1R,2R,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드를 황색 고체로서 얻었다(14mg, 53% 수율). LCMS 381.3 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ = 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02-7.88 (m, 2H), 6.80-6.64 (m, 2H), 6.33-6.20 (m, 1H), 5.84-5.73 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 3H), 3.20-3.08 (m, 3H), 3.06-2.82 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.11-1.00 (m, 3H).

[1321] 실시예 108. N-((1R,2S,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드

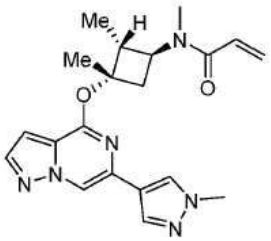


[1322]

[1323] (입체화학은 임의로 배정함)

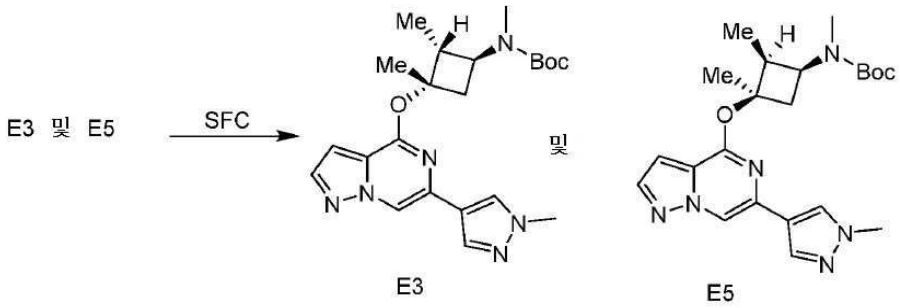
[1324] 실시예 105에 기재된 절차에 따라서 실시예 105, E2로부터 N-((1R,2S,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드를 백색 고체로서 얻었다(44mg, 60% 수율). LCMS 381.3 (M+H)+. 1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm = 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 6.82-6.71 (m, 2H), 6.23-6.19 (m, 1H), 5.76-5.74 (m, 1H), 4.44-4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.08-3.04 (m, 3H), 3.99 (s, 1H), 2.89-2.69 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1325] 실시예 109. N-((1S,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드



[1326]

[1327] *1. tert-부틸 ((1S,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트 및 tert-부틸 ((1S,2S,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*



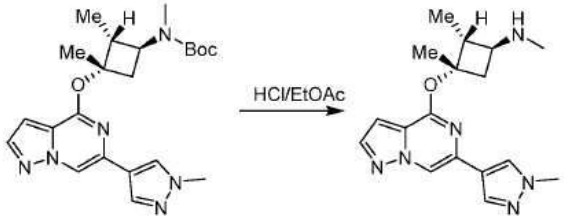
[1328] (입체화학은 임의로 배정함)

[1329] 실시예 105, 단계 8로부터의 E3과 E5의 혼합물(140mg, 0.328mmol)을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250㎜×30㎜, 10 um); 조건: 20% (0.1% NH_3H_2O EtOH), 구배 시간(분), 유량(㎖/분) 60)로 분리시켜 하기를 제공하였다:

[1330] 무색 오일로서의 제1 용리 부분입체이성질체, E3, tert-부틸 ((1S,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(입체화학은 임의로 배정함)(61mg, 44% 수율). 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ = 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 2.85-2.71 (m, 5H), 2.60-2.48 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1331] 및 무색 오일로서의 제2 용리 부분입체이성질체, E5, tert-부틸 ((1S,2S,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(입체화학은 임의로 배정함)(45mg, 32% 수율). 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ = 8.45-8.34 (m, 1H), 8.09-7.98 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 6.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.11-3.89 (m, 4H), 3.05-2.69 (m, 6H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1332] *2. (1S,2R,3S)-N,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*



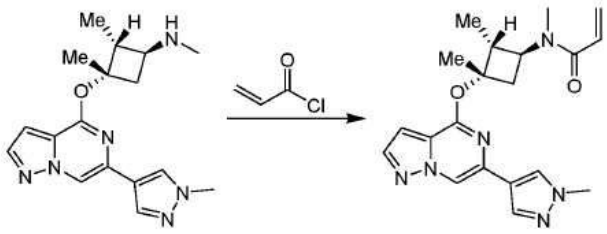
[1333]

[1334] (입체화학은 임의로 배정함)

[1335] EtOAc 중의 HCl(4M, 3㎖)을 DCM(1㎖) 중의 E3, tert-부틸 ((1S,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(61mg, 143 μmol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 (1S,2R,3S)-N,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드(46mg, 99% 수

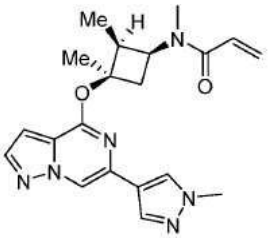
율)를 황색 고체로서 제공하였고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS m/z = 327.2 (M+H)+

[1336] *3. N-((1S,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*

[1337] 

[1338] DCM(3㎖) 중의 (1S,2R,3S)-N,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드(46㎎, 125㎛ol) 및 DIPEA(55㎎, 422㎛ol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(13㎎, 140㎛ol)를 0℃에서 첨가하고, 이 반응물을 5분 동안 교반하였다. MeOH(1㎖)를 적가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 조 생성물을 분취용 HPLC(칼럼: Boston Prime C18 150×30㎜×5 um; 조건: 물(0.05% NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 개시 B 40, 종료 B 70, 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켜 N-((1S,2R,3S)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드(입체화학은 임의로 배정함)(32㎎, 60% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 381.2 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ = 8.42 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 6.91-6.70 (m, 2H), 6.25-6.22 (m, 1H), 5.77 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.50-3.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.09-2.86 (m, 5H), 2.75-2.54 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

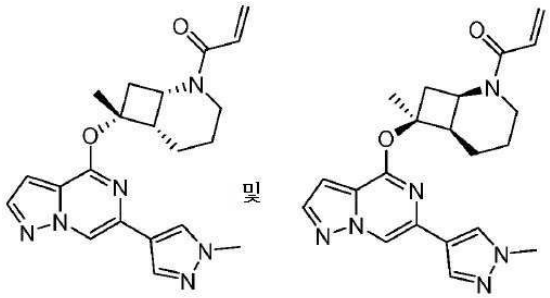
[1339] **실시예 110**. N-((1S,2S,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드

[1340] 

[1341] (입체화학은 임의로 배정함)

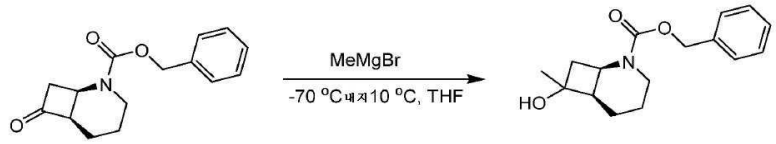
[1342] 실시예 109에 기재된 방법에 따라서 E3, tert-부틸 ((1S,2S,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(단계 1, 실시예 109)로부터 N-((1S,2S,3R)-2,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드를 백색 고체로서 얻었다(23㎎, 59% 수율). LCMS m/z = 381.2 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, MeOH-d_4) δ = 8.46 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 6.85-6.62 (m, 2H), 6.37-6.14 (m, 1H), 5.85-5.70 (m, 1H), 4.49-4.27 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 3H), 3.1-2.81 (m, 6H), 1.93 (s, 3H), 1.11-0.98 (m, 3H).

[1343] **실시예 111 및 112**. 1-((1S,6S,7R)-7-메틸-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1R,6R,7S)-7-메틸-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온



[1344]

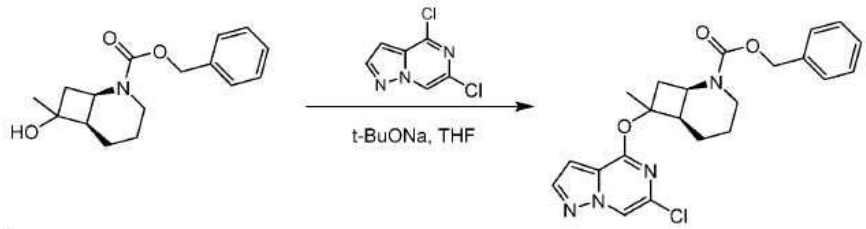
[1345] *1. 라세미체인 벤질 (1R,6R)-7-하이드록시-7-메틸-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-카복실레이트의 합성*



[1346]

[1347] -78℃에서 N_2 하에서 THF(2㎖) 중의 라세미체인 벤질 (1R,6R)-7-옥소-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-카복실레이트(300㎎, 1.16㎜ol)의 용액을 THF(10㎖) 중의 메틸마그네슘 브로마이드(193㎎, 1.62㎜ol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 1/3로)로 정제시켜 라세미체인 벤질 (1R,6R)-7-하이드록시-7-메틸-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-카복실레이트(250㎎, 48% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 276.1 (M+H)+

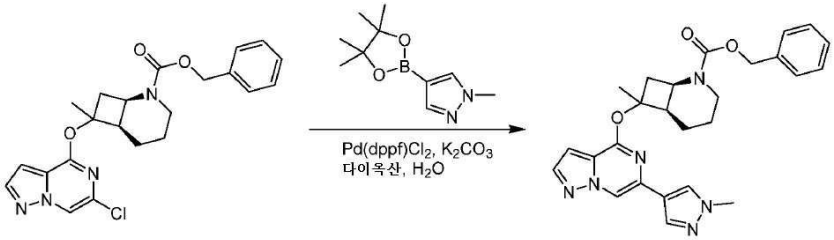
[1348] *2. 라세미체인 벤질 (1R,6R)-7-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-메틸-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-카복실레이트의 합성*



[1349]

[1350] 0℃에서 THF(4㎖) 중의 라세미체인 벤질 (1R,6R)-7-하이드록시-7-메틸-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-카복실레이트(250㎎, 908㎛ol)의 용액에 t-BuONa(262㎎, 2.72㎜ol)를 첨가하고, 용액을 5분 동안 교반하였다. 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(239㎎, 1.27㎜ol)을 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 1/1로)로 정제시켜 라세미체인 벤질 (1R,6R)-7-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-메틸-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-카복실레이트(200㎎, 46% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 427.2 (M+H)+

[1351] *3. 라세미체인 벤질 (1R,6R)-7-메틸-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-카복실레이트의 합성*

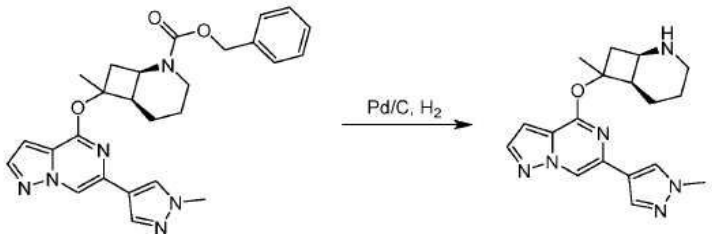


[1352]

[1353] 다이옥산(2㎖) 및 물(0.3㎖) 중의 라세미체인 벤질 (1R,6R)-7-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-메틸-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-카복실레이트(150㎎, 351㎛ol)의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(219㎎, 1.05㎜ol), K_2CO_3(97㎎, 703㎛ol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(34㎎, 53㎛

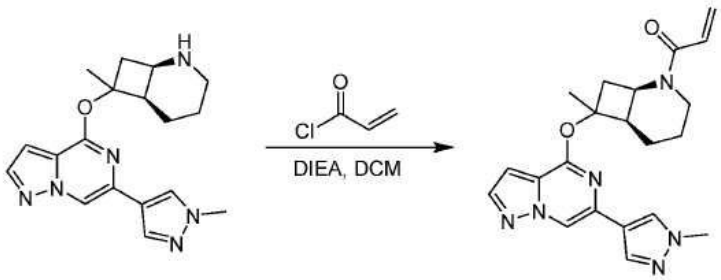
mol)를 첨가하고, 이 반응물을 80℃에서 4시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 0/1로)로 정제시켜 라세미체인 벤질 (1R,6R)-7-메틸-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-카복실레이트(40mg, 58% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 473.2 (M+H)+

[1354] *4. 라세미체 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(((1R,6R)-7-메틸-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-7-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*

[1355] 

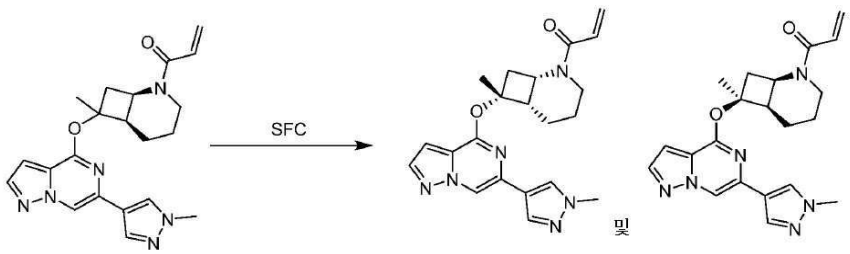
[1356] DMF(10mℓ) 중의 라세미체인 벤질 (1R,6R)-7-메틸-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-카복실레이트(220mg, 466μmol)의 용액에 Pd/C(198mg, 1.86mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15℃에서 3시간 동안 H_2 하에서 교반하였다. 생성된 고체를 진공 여과로 수집하고, DCM(2×10mℓ)으로 세척하고, 고진공 하에서 건조시켜 라세미체 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(((1R,6R)-7-메틸-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-7-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(150mg, 조물질)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 339.1 (M+H)+

[1357] *5. 라세미체 1-((1R,6R)-7-메틸-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

[1358] 

[1359] 15℃에서 DCM(10mℓ) 중의 라세미체 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(((1R,6R)-7-메틸-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-7-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(150mg, 443μmol)의 용액에 DIPEA(115mg, 887μmol)를 첨가하였다. 아크릴로일 클로라이드(80mg, 887μmol)를 0℃에서 혼합물에 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 0/1로)로 정제시켜 라세미체1-((1R,6R)-7-메틸-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온(130mg, 75% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 393.1 (M+H)+

[1360] *6. 1-((1S,6S,7R)-7-메틸-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1R,6R,7S)-7-메틸-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

[1361] 

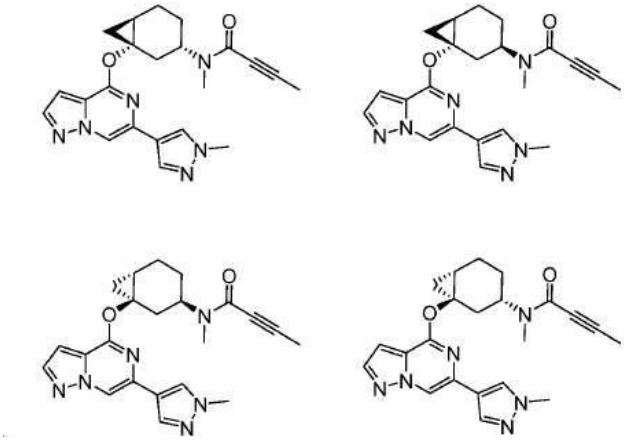
[1362] 라세미체 1-((1R,6R)-7-메틸-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-일)프로프-2-엔-1-온(150㎎, 382㎛ol)을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250㎜*30㎜,10um), 이동상으로서 50% [0.1%NH_3H_2O, EtOH], 유량(㎖/분): 80)로 정제시켜 하기를 제공하였다:

[1363] **실시예 111**: 백색 고체로서의 제1 용리 거울상이성질체, 피크 1(51.7㎎, 34% 수율). LCMS m/z = 415.1 (M+Na)+. 1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ = 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93-7.92 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.26-6.17 (m, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 4.69-4.42 (m, 1H), 4.19 (d, J = 13.0 Hz, 0.5H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 0.5H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 1H).

[1364] **실시예 112**: 백색 고체로서의 제2 용리 거울상이성질체, 피크 2(51.2㎎, 34% 수율). LCMS m/z = 393.1 (M+H)+. 1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ = 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93-7.92 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.26-6.18 (m, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 4.69-4.42 (m, 1H), 4.19 (d, J = 13.0 Hz, 0.5H), 3.95 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 0.5H), 3.28-3.27 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 1H).

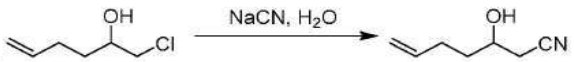
[1365] 각각의 피크에서 생성물의 절대 화학은 배정되지 않았다.

[1366] **실시예 113, 114, 115 및 116**. N-메틸-N-((1S,3S,6R)-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드, N-메틸-N-((1S,3R,6R)-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드, N-메틸-N-((1R,3R,6S)-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드 및 N-메틸-N-((1R,3S,6S)-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드



[1367]

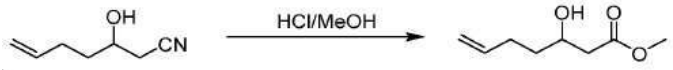
[1368] *1. 3-하이드록시헵트-6-엔나이트릴의 합성*



[1369]

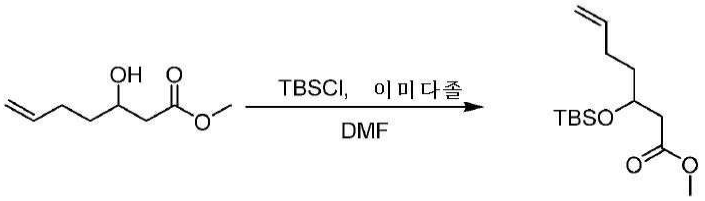
[1370] H_2O(350㎖) 중의 NaCN(39.7g, 809㎜ol)의 용액에 1-클로로헥스-5-엔-2-올(72g, 535㎜ol)을 35℃에서 적가하고, 이 반응물을 60℃에서 24시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 물(100㎖)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(200㎖×3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(500㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=15/1에서 5/1로)로 정제시켜 3-하이드록시헵트-6-엔나이트릴(66g, 99% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.82-5.75 (m, 1H), 5.10-4.96 (m, 2H), 3.94 (br s, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.60-2.44 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H).

[1371] *2. 메틸 3-하이드록시헵트-6-엔오에이트의 합성*

[1372] 

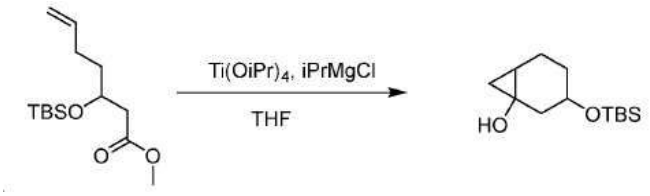
[1373] 20℃에서 3-하이드록시헵트-6-엔나이트릴(66g, 527mmol)을 HCl/MeOH(4M, 700mℓ)에 용해시키고, 이 반응물을 90℃에서 12시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 조물질을 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=15/1에서 5/1로)로 실리카겔에서 정제시켜 메틸 3-하이드록시헵트-6-엔오에이트(40g, 48% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.83-5.75 (m, 1H), 5.11-4.91 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.53-2.36 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.67-1.48 (m, 2H).

[1374] *3. 메틸 3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)헵트-6-엔오에이트의 합성*

[1375] 

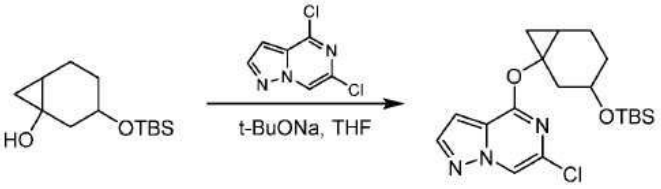
[1376] 0℃에서 DMF(400mℓ) 중의 메틸 3-하이드록시헵트-6-엔오에이트(40g, 253mmol)의 용액에 이미다졸(34.4g, 506mmol) 및 TBSCl(45.7g, 303mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 물(200mℓ)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(200mℓ×3)로 추출하고, 합한 유기층을 H_2O(200mℓ×3) 및 염수(300mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=15/1에서 5/1로)로 실리카겔에서 정제시켜 메틸 3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)헵트-6-엔오에이트(51g, 74% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.84-5.77 (m, 1H), 5.06-4.92 (m, 2H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 0.87-0.86 (m, 9H), 0.05 (d, J = 12.0 Hz, 6H).

[1377] *4. 3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-올의 합성*

[1378] 

[1379] 20℃에서 THF(500mℓ) 중의 메틸 3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)헵트-6-엔오에이트(51.0g, 187mmol)의 용액에 $Ti(OiPr)_4$(106.4g, 374mmol)를 첨가하고, 용액을 -75℃까지 냉각시켰다. i-PrMgCl(2M, 374.4mℓ)을 N_2 분위기 하에서 적가하고, 첨가가 완료된 후 이 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 0℃에서 이 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액(200mℓ)으로 서서히 반응정지시키고, 혼합물을 EtOAc(200mℓ×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(500mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=15/1에서 5/1로)로 정제시켜 3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-올(25g, 55% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 243.2 (M+H)+

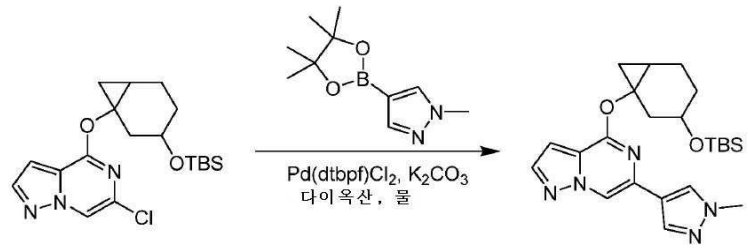
[1380] *5. 4-((3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)옥시)-6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[1381]

[1382] THF(200㎖) 중의 3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-올(2.50g, 10.3mmol)의 용액에 t-BuONa(2.97g, 30.9mmol)를 첨가하고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(1.94g, 10.3mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조물질을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 8/1)로 정제시켜 4-((3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)옥시)-6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진(2.5 g, 47% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 394.2 (M+H)+

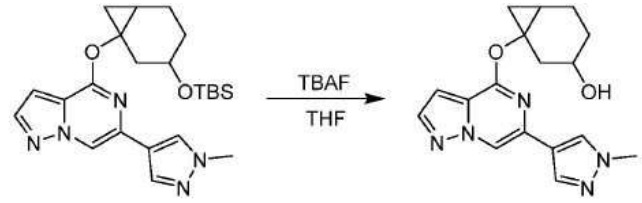
[1383] *6. 4-((3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[1384]

[1385] 20℃에서 다이옥산(50㎖) 및 물(10㎖) 중의 4-((3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)옥시)-6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진(2.3 g, 4.1mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.69g, 12.3mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.28g, 6.13mmol)을 첨가하였다. Pd(dtbpf)Cl_2(533mg, 817㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 90℃에서 N_2 하에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조물질을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 0/1로)로 정제시켜 4-((3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(1.7g, 92% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 440.3 (M+H)+

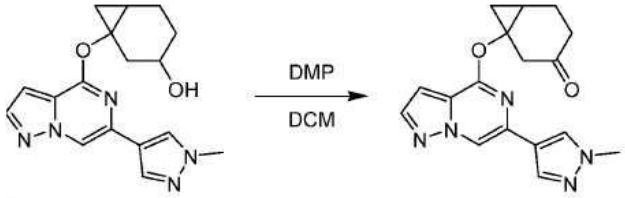
[1386] *7. 1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-올의 합성*



[1387]

[1388] THF(100㎖) 중의 4-((3-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(1.6g, 3.64mmol)의 용액에 TBAF(1M, 5.46㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조물질을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 0/1로)로 정제시켜 1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-올(1.1g, 3.93% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 326.2 (M+H)+

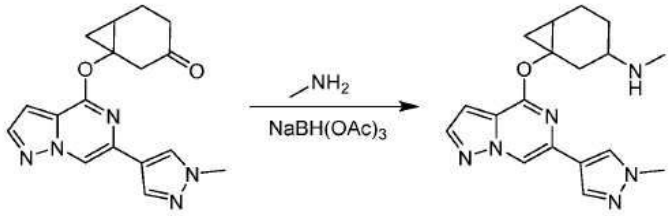
[1389] *8. 1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-온의 합성*



[1390]

[1391] DCM(50㎖) 중의 1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-올(1g, 3.07mmol)의 용액에 데스-마틴 퍼아이오디난(1.79g, 9.22mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 0/1로)로 정제시켜 1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-온(900mg, 68% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 324.2 (M+H)+

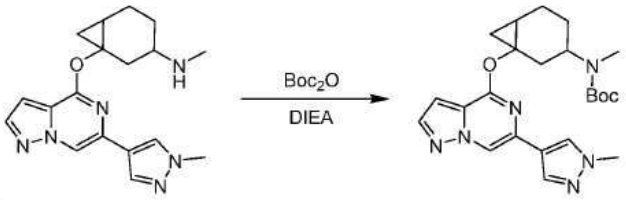
[1392] *9. N-메틸-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-아민의 합성*



[1393]

[1394] 0℃에서 MeOH(50㎖) 중의 1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-온(1.00g, 3.09mmol)의 혼합물에 DIPEA(1.20g, 9.3mmol) 및 메틸아민 하이드로클로라이드(1.04g, 15.5mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 15분 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(1.97g, 9.28mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 N-메틸-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-아민(900mg, 조물질)을 제공하였고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS m/z = 339.3 (M+H)+

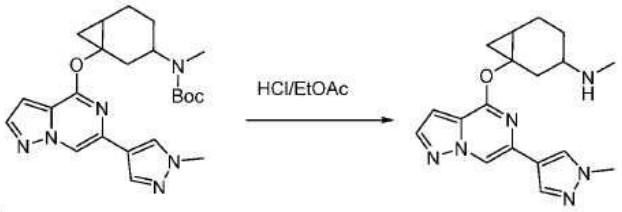
[1395] *10. tert-부틸 메틸(1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)카바메이트의 합성*



[1396]

[1397] MeOH(50㎖) 중의 N-메틸-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-아민(900mg, 2.66mmol)의 용액에 DIPEA(1.35g, 13.3mmol) 및 Boc_2O(1.74g, 7.98mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=0/1)로 정제시켜 tert-부틸 메틸(1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)카바메이트(700mg, 60% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 439.3 (M+H)+

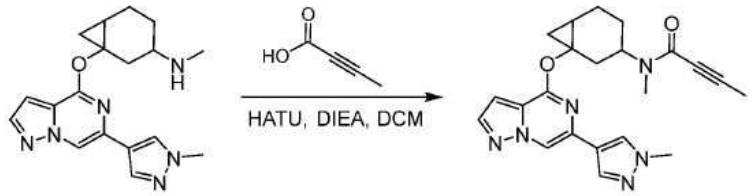
[1398] *11. N-메틸-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1399]

[1400] DCM(50㎖) 중의 tert-부틸 메틸(1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)카바메이트(700㎎, 1.60㎜ol)의 혼합물에 HCl/EtOAc(3M, 8.75㎖)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 N-메틸-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-아민 하이드로클로라이드(520㎎, 조물질)를 제공하였고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS m/z = 339.2 (M+H)+

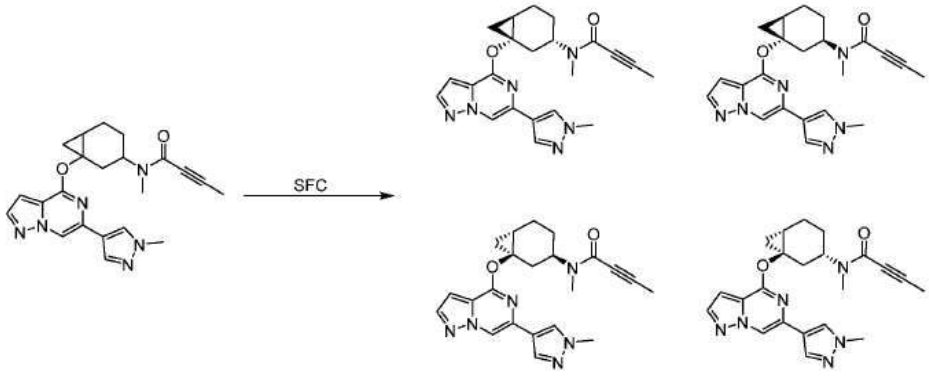
[1401] *12.*
N-메틸-N-(1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드의 합성



[1402]

[1403] DCM(200㎖) 중의 N-메틸-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-아민 하이드로클로라이드(650㎎, 1.92㎜ol)의 혼합물에 DIPEA(744㎎, 5.76㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 부트-2-인오산(194㎎, 2.30㎜ol) 및 HATU(879㎎, 2.30㎜ol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조물질을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=0/1)로 정제시켜 N-메틸-N-(1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드(600㎎, 77% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 405.3 (M+H)+

[1404] *13. N-메틸-N-((1S,3S,6R)-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드, N-메틸-N-((1S,3R,6R)-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드, N-메틸-N-((1R,3R,6S)-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드 및 N-메틸-N-((1R,3S,6S)-1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드의 합성*



[1405]

[1406] N-메틸-N-(1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-일)부트-2-인아마이드(600㎎, 1.48㎜ol)를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250㎜×30㎜,10㎛); 조건: 35% [0.1% NH_3H_2O MeOH]; 유량(㎖/분) 70)로 분리시켜 하기를 제공하였다:

[1407] **실시예 113**: 연백색 고체로서의 제1 용리 거울상이성질체, 피크 1(82㎎, 14% 수율), LCMS m/z = 405.1 (M+H)+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81-8.76 (m, 1H), 8.38-8.25 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 6.79 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.77-4.51 (m, 1H), 3.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.03-2.74 (m, 3H), 2.41-2.21 (m, 3H), 2.02-1.92 (m, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.16-1.12 (m, 1H), 0.97-0.90 (m, 1H).

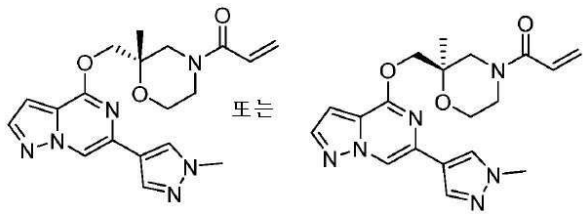
[1408] **실시예 114**: 연백색 고체로서의 제2 용리 거울상이성질체, 피크 2(38㎎, 6% 수율). LCMS m/z = 405.2 (M+H)+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.78-2.73 (m, 3H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 3H), 1.28-1.24 (m, 1H), 0.82 (q, J = 6.5 Hz, 1H).

[1409] **실시예 116**: 무색 오일로서의 제3 용리 거울상이성질체, 피크 3 (100㎎, 조물질). 이것을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250㎜×30㎜,10㎛); 조건: 45% [0.1% NH_3H_2O MeOH]; 유량(㎖/분) 80)로 정제시켰다(81㎎, 연백색 고체로서). LCMS m/z = 405.1 (M+H)+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81-8.76 (m, 1H), 8.37-8.24 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 6.79 (td, J = 1.0, 17.0 Hz, 1H), 4.77-4.50 (m, 1H), 3.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.03-2.74 (m, 3H), 2.49-2.21 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.14 (d, J = 6.0, 10.5 Hz, 1H), 0.97-0.90 (m, 1H).

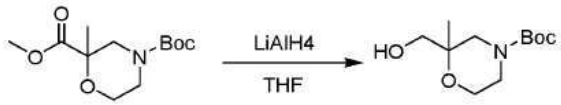
[1410] **실시예 115**: 및 무색 오일로서의 제4 용리 거울상이성질체, 피크 4 (50㎎, 조물질). 이것을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250㎜×30㎜,10㎛); 조건: 45% [0.1% NH_3H_2O MeOH]; 유량(㎖/분) 80)로 정제시켰다(32㎎, 연백색 고체로서). LCMS m/z = 405.2 (M+H)+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 3H), 1.29-1.25 (m, 1H), 0.82 (q, J = 6.5 Hz, 1H).

[1411] 각각의 피크에서 생성물의 절대 화학은 배정되지 않았다.

[1412] **실시예 117**. (S) 또는 (R)-1-(2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온

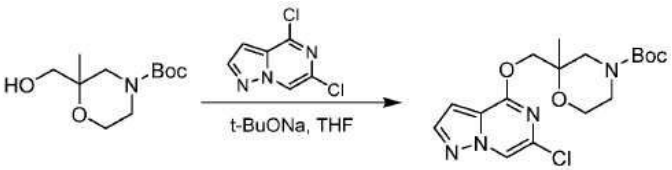
[1413] 

[1414] *1. tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2-메틸몰폴린-4-카복실레이트의 합성*

[1415] 

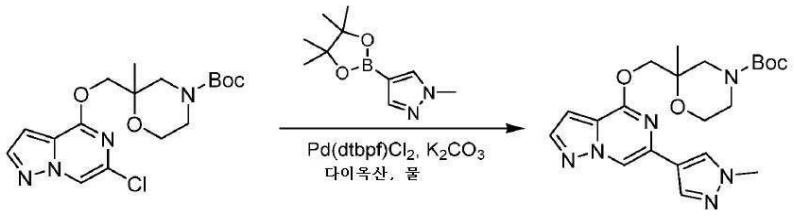
[1416] 0℃에서 THF(5㎖) 중의 4-(tert-부틸) 2-메틸 2-메틸몰폴린-2,4-다이카복실레이트(800㎎, 3.09㎜ol)의 용액에 $LiAlH_4$(234㎎, 6.17㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물(0.5㎖)을 첨가하고, 혼합물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켜 tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2-메틸몰폴린-4-카복실레이트(500㎎, 조물질)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 176.3 (M+H)+

[1417] *2. tert-부틸 2-(((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-2-메틸몰폴린-4-카복실레이트의 합성*

[1418] 

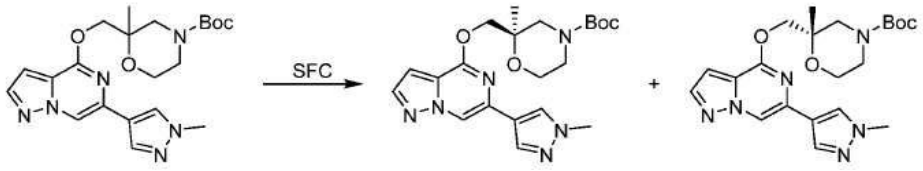
[1419] 0℃에서 THF(15㎖) 중의 tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2-메틸몰폴린-4-카복실레이트(500㎎, 2.16㎜ol)의 용액에 t-BuONa(416㎎, 4.32㎜ol)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(406㎎, 2.16㎜ol)을 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE에서 PE/EtOAc=2/1로)로 정제시켜 tert-부틸 2-(((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-2-메틸몰폴린-4-카복실레이트(340㎎, 41% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 383.1 (M+H)+

[1420] *3. tert-부틸 2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴린-4-카복실레이트의 합성*

[1421] 

[1422] 다이옥산(12㎖) 및 물(2㎖) 중의 tert-부틸 2-(((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-2-메틸몰폴린-4-카복실레이트(490㎎, 1.28㎜ol)의 용액에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(533㎎, 2.56㎜ol), K_2CO_3(531㎎, 3.84㎜ol) 및 Pd(dtbpf)Cl_2(83㎎, 128㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 90℃에서 N_2 하에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE에서 EtOAc로)로 정제시켜 tert-부틸 2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴린-4-카복실레이트(460㎎, 84% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다.

[1423] *4. tert-부틸 (R) 및 (S)-2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴린-4-카복실레이트의 합성*

[1424] 

[1425] tert-부틸 2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴린-4-카복실레이트(330㎎, 770㎛ol)를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250㎜×30㎜, 10㎛); 조건: 25%[0.1% NH_3H_2O EtOH], 유량(㎖/분): 60)로 정제시켜 하기를 제공하였다:

[1426] 백색 고체로서의 제1 용리 피크(E1), 피크 1(120㎎, 36% 수율). LCMS m/z = 429.2 (M+H)+

[1427] 및 백색 고체로서의 제2 용리 피크(E2), 피크 2(120㎎, 36% 수율). LCMS m/z = 429.2 (M+H)+ . 각각의 피크에서 생성물의 절대 화학은 배정되지 않았다.

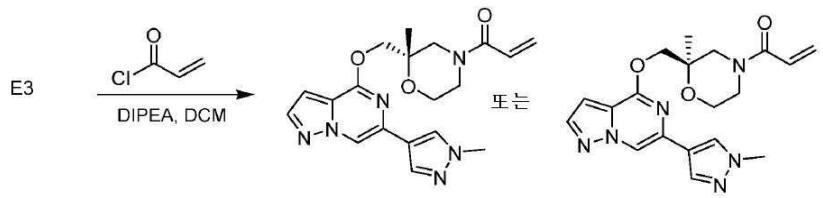
[1428] *5. (S) 또는 (R)-2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴린 하이드로클로라이드의 합성*

[1429]

[1430] DCM(10㎖) 중의 E2, tert-부틸 (S) 또는 (R)-2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴린-4-카복실레이트(120㎎, 280㎜ol)의 용액에 HCl/EtOAc(8㎖, 4M)를 첨가하고, 이 반응물을 15℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 (S) 또는 (R)-2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴린 하이드로클로라이드(100㎎, 조물질)를 백색 고체로서 제공

하였다. LCMS m/z = 329.1 (M+H)+

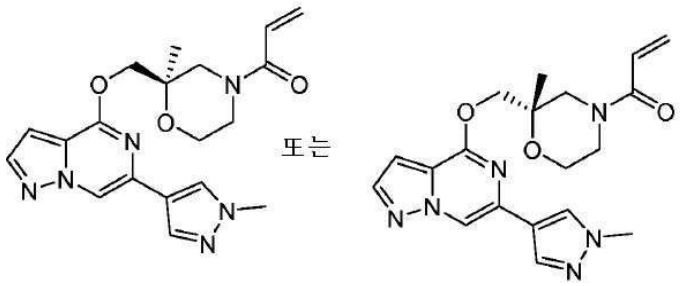
[1431] *6. (S) 또는 (R)-1-(2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[1432]

[1433] DCM(30㎖) 중의 E3, (S) 또는 (R)-2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴린 하이드로클로라이드(100mg, 274㎛ol)의 용액에 DIPEA(71mg, 548㎛ol) 및 아크릴로일 클로라이드(25mg, 274㎛ol)를 0℃에서 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH(2㎖)로 반응정지시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150×25㎜×5㎛; 조건: 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 개시 B 20 종료 B 50, 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분): 25)로 정제시켜 (S) 또는 (R)-1-(2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온(76mg, 73% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 383.1 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.96-6.77 (m, 2H), 6.14 (t, J = 18.5 Hz, 1H), 5.74-5.59 (m, 1H), 4.65-4.48 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78-3.58 (m, 6H), 1.29 (s, 3H).

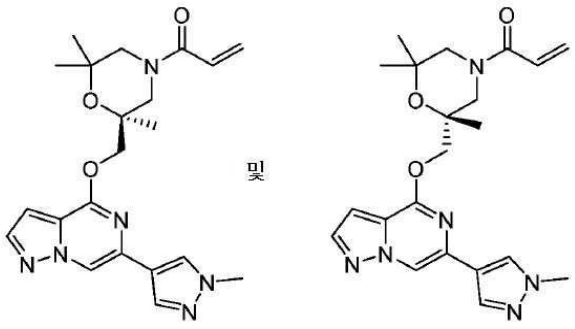
[1434] **실시예 118**. (R) 또는 (S)-1-(2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온



[1435]

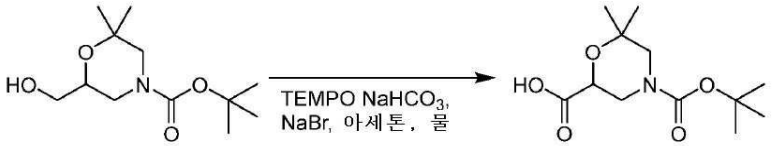
[1436] 실시예 117에 기재된 절차에 따라서 E1, tert-부틸 (R) 또는 (S)-2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴린-4-카복실레이트 및 아크릴로일 클로라이드로부터 (R) 또는 (S)-1-(2-메틸-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온을 백색 고체로서 얻었다. LCMS m/z = 383.2 (M+H)+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.74-5.59 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78-3.58 (m, 6H), 1.29 (s, 3H).

[1437] **실시예 119 및 120**. (S) 및 (R)-1-(2,2,6-트라이메틸-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온



[1438]

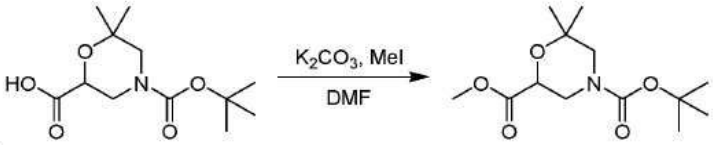
[1439] *1. 4-(tert-부톡시카보닐)-6,6-다이메틸몰폴린-2-카복실산의 합성*



[1440]

[1441] 0℃에서 아세톤(40㎖) 중의 tert-부틸 6-(하이드록시메틸)-2,2-다이메틸몰폴린-4-카복실레이트(1g, 4.08mmol)의 용액에 포화 $NaHCO_3$(12㎖)의 용액을 첨가하고, 그 다음 NaBr(84mg, 815㎛ol) 및 TEMPO(13mg, 81㎛ol)를 첨가하고, 그 다음 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 1,3,5-트라이클로로-1,3,5-트라이아진안-2,4,6-트라이온(1.89g, 8.15mmol)을 나누어 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 12시간 동안 교반하였다. IPA(3㎖)를 첨가하고, 생성된 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 포화 Na_2CO_3 용액을 사용하여 pH 8로 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 동결건조시켜 4-(tert-부톡시카보닐)-6,6-다이메틸몰폴린-2-카복실산(1g, 조물질)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 204.1 (M+H)+

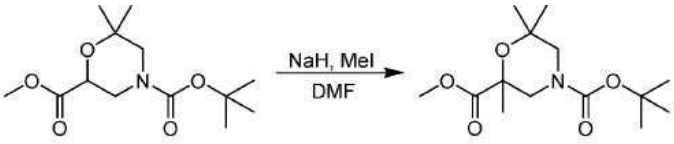
[1442] *2. 4-(tert-부틸) 2-메틸 6,6-다이메틸몰폴린-2,4-다이카복실레이트의 합성*



[1443]

[1444] DMF(15㎖) 중의 4-(tert-부톡시카보닐)-6,6-다이메틸몰폴린-2-카복실산(1g, 3.86mmol) 및 K_2CO_3(1.60g, 11.57mmol)의 혼합물에 MeI(821mg, 5.78mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조물질 생성물을 0%에서 30%로의 PE 중의 EtOAc로 용리시키는 CombiFlash®로 정제시켜 4-(tert-부틸) 2-메틸 6,6-다이메틸몰폴린-2,4-다이카복실레이트(750mg, 64% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ = 4.41-4.09 (m, 2H), 3.77 (s, 4H), 2.94-2.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.30-1.23 (m, 6H).

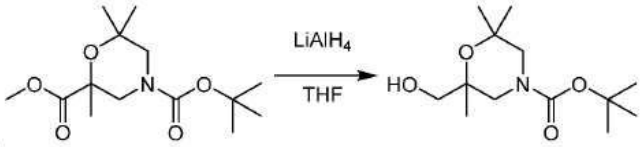
[1445] *3. 4-(tert-부틸) 2-메틸 2,6,6-트라이메틸몰폴린-2,4-다이카복실레이트의 합성*



[1446]

[1447] 0℃에서 N_2 하에서 DMF(3㎖) 중의 4-(tert-부틸) 2-메틸 6,6-다이메틸몰폴린-2,4-다이카복실레이트(200mg, 731㎛ol)의 용액에 NaH(88mg, 2.20mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 다시 냉각시키고, 그 다음 MeI(208mg, 1.46mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 18℃까지 가온시키고, 8시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl aq.(2㎖)를 적가하고, 혼합물을 1M HCl로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc(15㎖×3)로 추출하고, 유기물을 물(10㎖×4)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조물질을 0%에서 30%로의 PE 중의 EtOAc로 용리시키는 Combiflash®로 정제시켰다. 생성물을 0%에서 30%로의 PE 중의 EtOAc로 용리시키는 Combiflash®로 추가로 정제시켜 4-(tert-부틸) 2-메틸 2,6,6-트라이메틸몰폴린-2,4-다이카복실레이트를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 232.1 (M+H)+

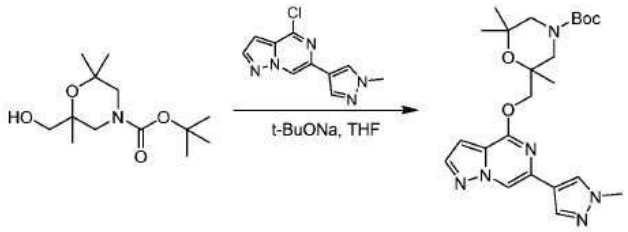
[1448] *4. tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2,6,6-트라이메틸몰폴린-4-카복실레이트의 합성*



[1449]

[1450] 0℃에서 N_2 하에서 THF(20㎖) 중의 4-(tert-부틸) 2-메틸 2,6,6-트라이메틸몰폴린-2,4-다이카복실레이트(96㎎, 334㎛ol)의 혼합물에 $LiAlH_4$(32㎎, 843㎛ol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물(1㎖)을 적가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜 tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2,6,6-트라이메틸몰폴린-4-카복실레이트(90㎎, 조물질)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 204.1 (M+H)+

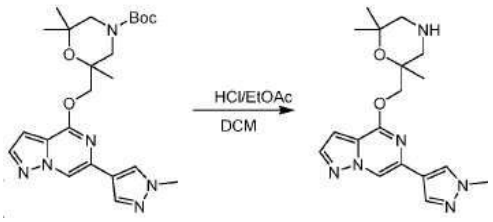
[1451] *5. tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2,6,6-트라이메틸몰폴린-4-카복실레이트의 합성*



[1452]

[1453] tBuONa(111㎎, 1.16㎜ol)를 THF(5㎖) 중의 tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2,6,6-트라이메틸몰폴린-4-카복실레이트(100㎎, 385㎛ol) 및 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 90㎎, 385㎛ol)의 혼합물에 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 45℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 0%에서 50%로 용리시키는 Combiflash®로 정제시켜 tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2,6,6-트라이메틸몰폴린-4-카복실레이트(140㎎, 44% 수율)를 백색 검으로서 제공하였다. LCMS m/z = 457.3 (M+H)+

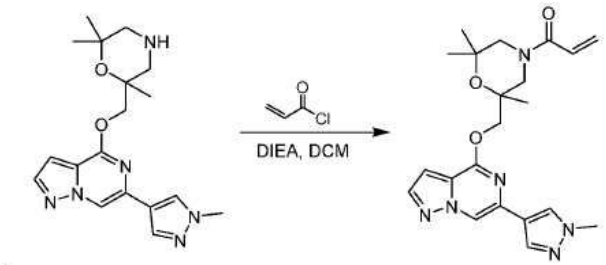
[1454] *6. tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2,6,6-트라이메틸몰폴린-4-카복실레이트 하이드로클로라이드의 합성*



[1455]

[1456] EtOAc(4M, 8㎖) 중의 HCl을 DCM(2㎖) 중의 tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2,6,6-트라이메틸몰폴린-4-카복실레이트(120㎎, 262㎛ol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켜 tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2,6,6-트라이메틸몰폴린-4-카복실레이트 하이드로클로라이드(93㎎, 조물질)를 황색 고체로서 제공하였고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS m/z = 357.2 (M+H)+

[1457] *7. 1-(2,2,6-트라이메틸-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온의 합성*

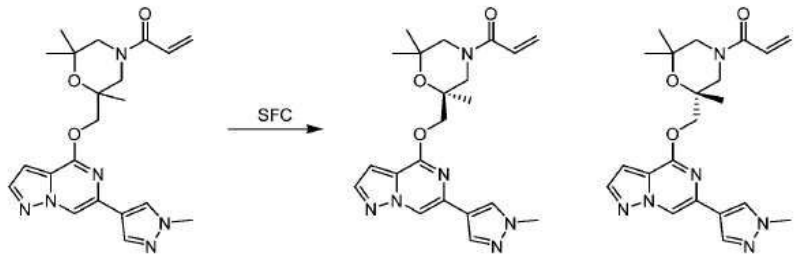


[1458]

[1459] 0℃에서 DCM(6㎖) 중의 tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2,6,6-트라이메틸몰폴린-4-카복실레이트 하이드로클로라이드(93㎎, 169㎛ol) 및 DIPEA(66㎎, 508㎛ol)의 혼합물에 아크릴로일 클로라이드(18㎎, 203㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 2분 동안 교반하였다. MeOH(1㎖)를 적가하고, 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 조물질을 분취용 HPLC(칼럼: Boston Prime C18 150×30㎜×5 um; 조건: 물(0.05% NH_3H_2O + 10mM NH_4HCO_3)-MeCN, 개시 B 32, 종료 B 47, 구배 시간(분) 14, 유량(㎖/분) 25)로 정제시켜 1-(2,2,6-트라이메틸-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온(50㎎,

68% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 411.2 (M+H)+

[1460] *8. (S) 및 (R)-1-(2,2,6-트라이메틸-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온의 합성*

[1461] 

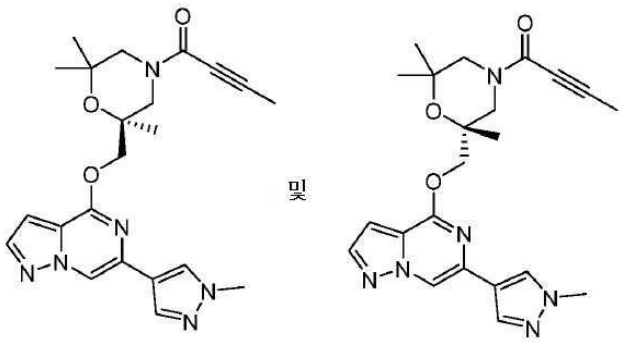
[1462] 1-(2,2,6-트라이메틸-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)프로프-2-엔-1-온(50mg, 121μmol)을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm×30mm, 10 um); 조건:40%[0.1% NH_3H_2O EtOH], 구배 시간(분), 유량(mℓ/분) 80)로 분리시켜 하기를 제공하였다:

[1463] **실시예 119**: 백색 고체로서의 제1 용리 거울상이성질체, 피크 1(23.4mg, 46.8% 수율). LCMS m/z = 411.1 (M+H)+. ^{1}H NMR: (400MHz, MeOH-d_4) δ = 8.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.93-6.70 (m, 2H), 6.33-6.13 (m, 1H), 5.84-5.60 (m, 1H), 4.67-4.32 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87-3.52 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.30-1.18 (m, 6H).

[1464] **실시예 120**: 및 연한 황색 고체로서의 제2 용리 거울상이성질체, 피크 2(19.4mg, 38.8% 수율). LCMS m/z = 411.1 (M+H)+. ^{1}H NMR: (400MHz, MeOH-d_4) δ = 8.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 6.93-6.70 (m, 2H), 6.33-6.13 (m, 1H), 5.84-5.60 (m, 1H), 4.67-4.32 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87-3.52 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.30-1.18 (m, 6H).

[1465] 각각의 피크의 절대 화학은 배정되지 않았다.

[1466] **실시예 121 및 122**. (S) 및 (R)-1-(2,2,6-트라이메틸-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)부트-2-인-1-온

[1467] 

[1468] 실시예 119, 단계 7에 기재된 절차에 따라서 tert-부틸 2-(하이드록시메틸)-2,6,6-트라이메틸몰폴린-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 및 부트-2-인오산으로부터 1-(2,2,6-트라이메틸-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)몰폴리노)부트-2-인-1-온을 얻었다. 화합물을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm×30mm, 10 um); 조건: 20% [0.1% NH_3H_2O EtOH], 유량(mℓ/분) 60)로 추가로 정제시켜 하기를 제공하였다:

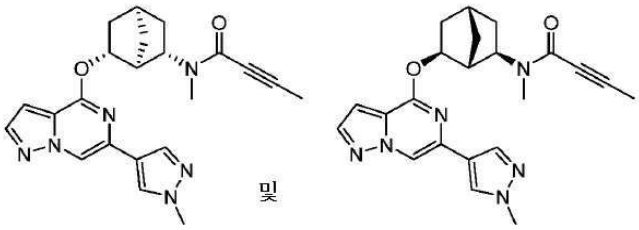
[1469] **실시예 121**: 백색 고체로서의 제1 용리 거울상이성질체 1, 피크 1(32mg, 29% 수율). LCMS m/z = 423.3 (M+H)+. 1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ = 8.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.86-4.40 (m,1H), 4.38-4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78-3.57 (m, 3H), 3.37-3.34 (m, 1H), 2.07-1.63 (m, 3H), 1.46-1.24 (m, 9H).

[1470] **실시예 122**: 및 연한 황색 고체로서의 제2 용리 거울상이성질체, 피크 2(40mg, 38% 수율). LCMS m/z = 423.3

(M+H)+. 1H NMR: (400MHz, MeOH-d_4) δ = 8.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.86-4.40 (m,1H), 4.38-4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78-3.57 (m, 3H), 3.37-3.34 (m, 1H), 2.07-1.63 (m, 3H), 1.46-1.24 (m, 9H).

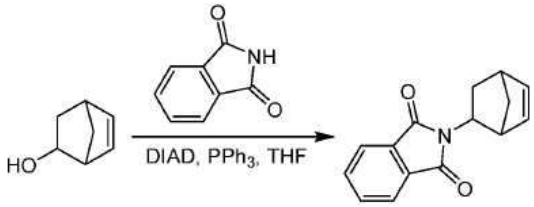
[1471] 각각의 피크에서의 각각의 생성물의 절대 화학은 배정되지 않았다.

[1472] **실시예 123**. N-메틸-N-((1S,2S,4R,6R)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)부트-2-인아마이드 및 N-메틸-N-((1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)부트-2-인아마이드



[1473]

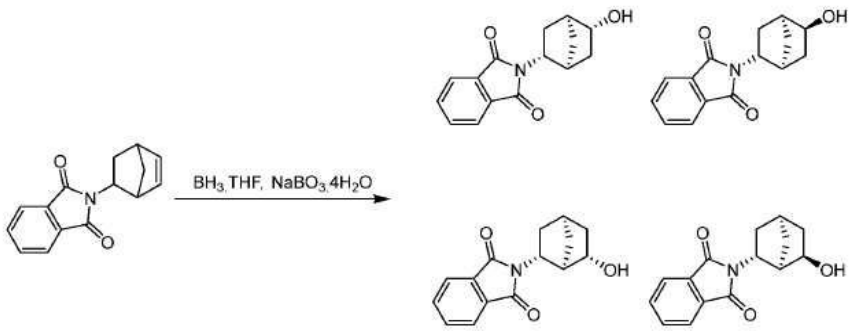
[1474] *1. 2-(바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 합성*



[1475]

[1476] 15℃에서 THF(400㎖) 중의 바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-올(15g, 136mmol)의 용액에 2-(바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온(26.05g, 177mmol) 및 PPh_3(53.58g, 204mmol)을 첨가하였다. DIAD(41.3g, 204mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 15℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시키고, 조물질을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/0에서 5/1로)로 정제시켜 2-(바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온(13g, 40% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 240.2 (M+H)+

[1477] *2. 라세미체-2-((1S,2R,4S,5R)-5-하이드록시바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온, 라세미체-2-((1S,2R,4S,5S)-5-하이드록시바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온, 라세미체-2-((1R,2R,4S,6S)-6-하이드록시바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온 및 라세미체-2-((1R,2R,4S,6R)-6-하이드록시바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온의 합성*



[1478]

[1479] THF(60㎖) 중의 2-(바이사이클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일)아이소인돌린-1,3-다이온(2g, 8.36mmol)의 용액에 BH_3.THF(2.87g, 33.4mmol)를 0℃에서 적가하고, 이 반응물을 N_2 하에서 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물(20㎖)을 주의 깊게 첨가하고, 그 다음 $NaBO_3.4H_2O$(3.86g, 25mmol)의 현탁액을 교반하고, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=7/3)로 정제시켰다. 생성물을 분취용 HPLC(칼럼: Phenomenex Genimi NX C18 150×40㎜×5um; 조건: 물(10mM NH_4HCO_3)-MeCN; 개시 B 23, 종료 B 43, 구배 시간(분) 10, 유량(㎖/분) 60)로 정제시켜 하기를 제공하

였다:

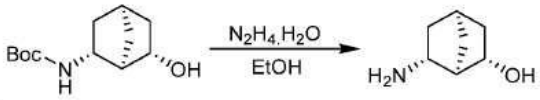
[1480] 백색 고체로서의 제1 용리 거울상이성질체, 피크 1, (E1)(500mg, 23% 수율), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.77 (s, 4H), 4.58 (s, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.21-1.18 (m, 1H).

[1481] 갈색 고체로서의 제2 용리 거울상이성질체, 피크 2(E2) (100mg, 5% 수율). LCMS m/z = 258.1 (M+H)+

[1482] 백색 고체로서의 제3 용리 거울상이성질체, 피크 3(E3)(900mg, 42% 수율). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.80-7.75 (m, 4H), 4.67 (s, 1H),3.84-3.80 (m, 1H), 3.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.19 (d, J = 13.2 Hz, 1H).

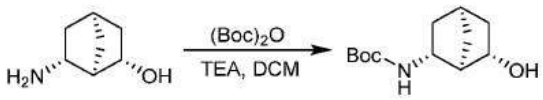
[1483] 및 갈색 고체로서의 제4 용리 거울상이성질체, 피크 4(E4)(150mg, 7% 수율). LCMS m/z = 240.1 (M+H-18)+

[1484] *3. 라세미체-(1R,2S,4S,6R)-6-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-올의 합성*

[1485] 

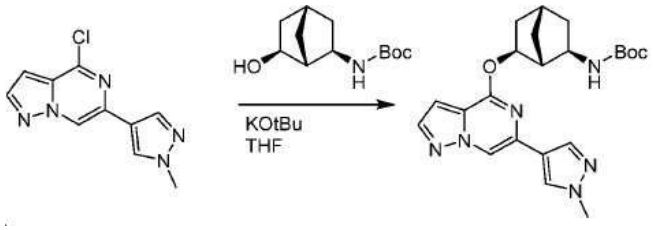
[1486] EtOH(30mℓ) 중의 E3(0.55g, 2.14mmol)의 용액에 $N_2H_4.H_2O$(2mℓ, 85% 순도)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. MTBE(30mℓ)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM에 용해시켰다. 혼합물을 여과하고, 합한 유기층을 진공 하에서 농축시켜 라세미체-(1R,2S,4S,6R)-6-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-올(0.27g, 조물질)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 128.1 (M+H)+

[1487] *4. 라세미체-tert-부틸 ((1R,2R,4S,6S)-6-하이드록시바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)카바메이트의 합성*

[1488] 

[1489] DCM(10mℓ) 중의 라세미체-(1R,2S,4S,6R)-6-아미노바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-올(0.27g, 2.12mmol)의 용액에 TEA(644mg, 6.37mmol) 및 $(Boc)_2O$(1.39g, 6.37mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(PE/EtOAc=1/1)로 정제시켜 라세미체-tert-부틸 ((1R,2R,4S,6S)-6-하이드록시바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)카바메이트(325mg, 61% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 228.3 (M+H)+. 1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.34 (s, 1H), 1.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.17-1.10 (m, 2H).

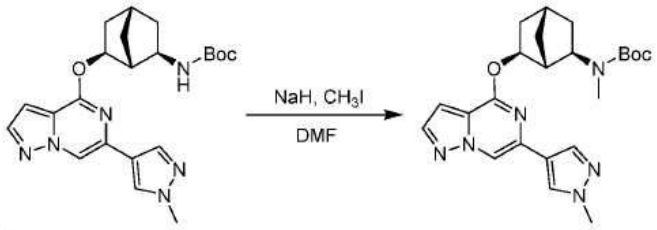
[1490] *5. 라세미체-tert-부틸 ((1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)카바메이트의 합성*

[1491] 

[1492] 10℃에서 THF(40mℓ) 중의 라세미체-tert-부틸 ((1R,2R,4S,6S)-6-하이드록시바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)카바메이트(330mg, 1.45mmol)의 용액에 KOtBu(326mg, 2.90mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 10분 동안 교반하였다. 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(226mg, 968μmol)을 첨가하고, 이 반응물을 10℃에서 5시간 동안 교반하였다. 물(30mℓ)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(3×100mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(50mℓ)로 세척하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 라세미체-tert-부틸 ((1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-

2-일)카바메이트(320㎎, 78% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 425.3 (M+H)+

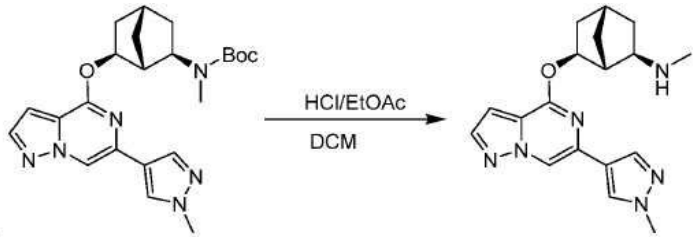
[1493] *6. 라세미체-tert-부틸 메틸((1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)카바메이트의 합성*



[1494]

[1495] 아이오도메탄(127㎎, 895㎛ol)를 DMF(10㎖) 중의 라세미체-tert-부틸 ((1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)카바메이트(190㎎, 448㎛ol)의 용액에 적가하였다. NaH(21㎎, 895㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(0.5㎖)로 반응정지시키고, 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시키고, 조 생성물을 분취용-TLC(PE/EtOAc=3/1)로 정제시켜 라세미체-tert-부틸 메틸((1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)카바메이트(160㎎, 68% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 439.3 (M+H)+

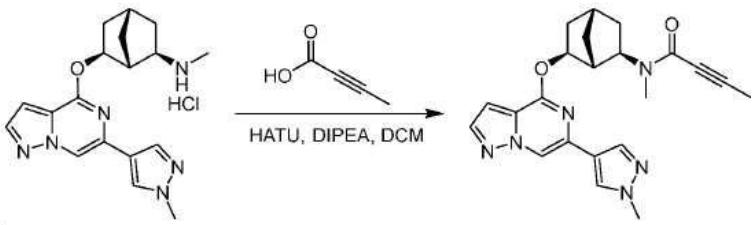
[1496] *7. 라세미체-(1R,2R,4S,6S)-N-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1497]

[1498] HCl/EtOAc(10㎖) 및 DCM(20㎖) 중의 라세미체-tert-부틸 메틸((1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)카바메이트(160㎎, 365㎛ol)의 용액을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시켜 라세미체-(1R,2R,4S,6S)-N-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민 하이드로클로라이드(130㎎, 조물질)를 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 339.2 (M+H)+

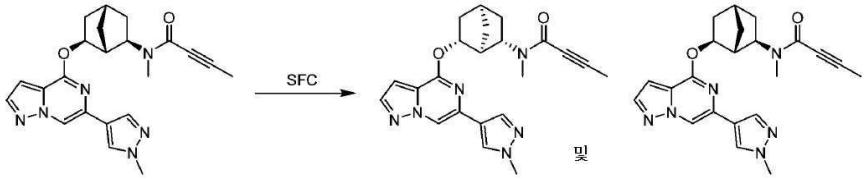
[1499] *8. 라세미체-N-메틸-N-((1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)부트-2-인아마이드의 합성*



[1500]

[1501] DCM(30㎖) 중의 라세미체-(1R,2R,4S,6S)-N-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-아민 하이드로클로라이드(120㎎, 355㎛ol)의 용액에 DIPEA(92㎎, 709㎛ol), 그 다음 부트-2-인오산(60㎎, 709㎛ol)을 첨가하고, 혼합물을 15℃에서 5분 동안 교반하였다. HATU(135㎎, 355㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피 칼럼(PE/EtOAc=1/0에서 1/3)으로 정제시켜 라세미체-N-메틸-N-((1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)부트-2-인아마이드(110㎎, 66% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS m/z = 405.3 (M+H)+

[1502] *9. N-메틸-N-((1S,2S,4R,6R) 및 (1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)부트-2-인아마이드의 합성*



[1503]

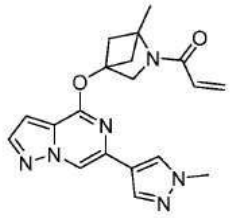
[1504] 라세미체-N-메틸-N-((1R,2R,4S,6S)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)부트-2-인아마이드(120mg, 297μmol)를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm*30mm,5um), 이동상으로서 30%[0.1%NH_3H_2O, EtOH], 유량(mℓ/분): 60)로 정제시켜 하기를 제공하였다:

[1505] 백색 고체로서의 제1 용리 부분입체이성질체, 피크 1(50mg, 39% 수율). LCMS m/z = 405.1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.76-8.74 (m, 1H), 8.23-8.16 (m, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.11-2.79 (m, 3H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.10-1.96 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 5H).

[1506] 백색 고체로서의 제2 용리 부분입체이성질체, 피크 2(42mg, 34% 수율). LCMS m/z = 405.1 (M+H)+. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.77-8.75 (m, 1H), 8.24-8.17 (m, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.12-2.80 (m, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.66-1.64 (m, 5H).

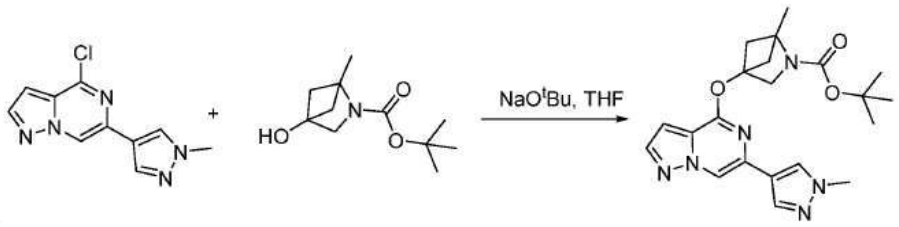
[1507] 각각의 피크에서의 각각의 생성물의 절대 화학은 배정되지 않았다.

[1508] **실시예 124**. 1-(1-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-2-일)프로프-2-엔-1-온



[1509]

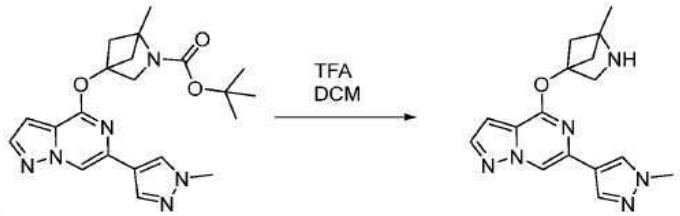
[1510] *1. tert-부틸 1-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-2-카복실레이트의 합성*



[1511]

[1512] NaOtBu(202mg, 2.11mmol)를 무수 THF(10mℓ) 중의 tert-부틸 4-하이드록시-1-메틸-2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-2-카복실레이트(284mg, 1.34mmol)의 얼음 냉각 용액에 주의 깊게 나누어 첨가하였다. 10분 후, 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 300mg, 1.28mmol)을 차가운 혼합물에 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃까지 가온시키고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, Celite®로 여과하였다. 여과액을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(20-65% EtOAc/헵탄)로 정제시켜 tert-부틸 1-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-2-카복실레이트(161mg, 31% 수율)를 제공하였다. LCMS m/z = 411.2 (M+H)+

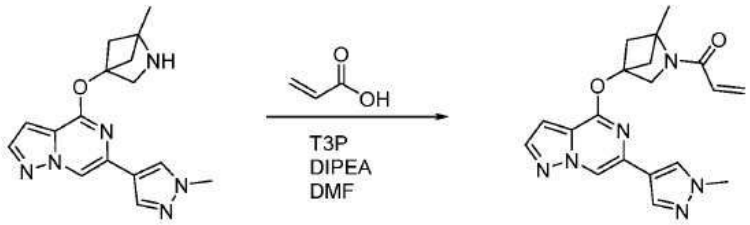
[1513] *2. 1-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산의 합성*



[1514]

[1515] TFA(1.49g, 13.1mmol)를 DCM(3mℓ) 중의 tert-부틸 1-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-2-카복실레이트(161mg, 392μmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시켜 1-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산을 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 311.1 (M+H)+

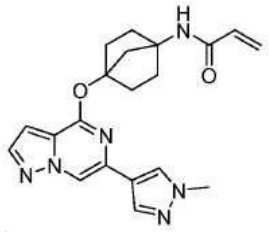
[1516] *3. 1-(1-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-2-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[1517]

[1518] 0℃에서 TEA(239mg, 2.37mmol) 및 아크릴로일 클로라이드(128mg, 1.42mmol)를 DCM(4mℓ) 중의 1-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산의 용액에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 3분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$로 반응을 정지시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(0-10% MeOH/EtOAc)로 정제시켜 1-(1-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.1.1]헥산-2-일)프로프-2-엔-1-온(44mg, 10% 수율)을 제공하였다. LCMS m/z = 365.2 $(M+H)^+$; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 6.41 (br d, *J* = 5.02 Hz, 2H), 5.67-5.72 (m, 1H), 3.98 (s, 5H), 2.44-2.51 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 3H).

[1519] **실시예 125**. N-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.1.1]헵탄-1-일)아크릴아마이드

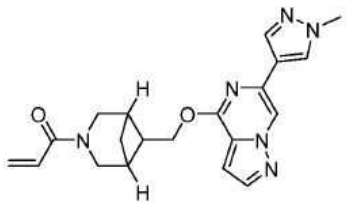


[1520]

[1521] 실시예 124에 대해서 기재된 바와 같은 유사한 3-부분 절차를 사용하여 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A) 및 tert-부틸 (4-하이드록시바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)카바메이트로부터 N-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일)아크릴아마이드를 백색 고체(34.4mg, 7% 수율, 95% 순도)로서 제조하였다. LCMS m/z = 379.2 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J* = 1.00 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.72 (dd, *J* = 1.00, 2.26 Hz, 1H), 6.28-6.33 (m, 1H), 6.05-6.14 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 5.63-5.68 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.43-2.51 (m, 2H), 2.27 (s, 4H), 2.02-2.10 (m, 2H).

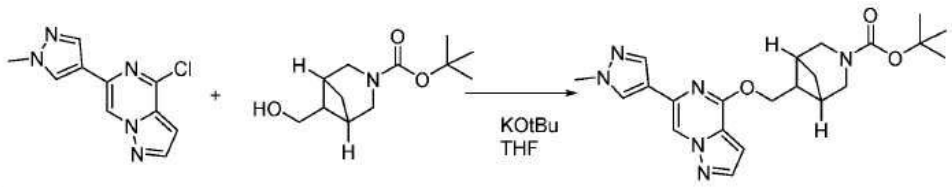
[1522] **실시예 126**. 1-(6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로

[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온



[1523]

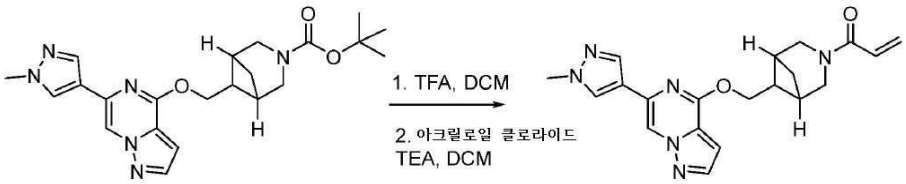
[1524] *1. tert-부틸 6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트의 합성*



[1525]

[1526] KOtBu(36mg, 0.321mmol, 1M 용액)를 THF(1mℓ) 중의 tert-부틸 6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(55mg, 0.257mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 5분 동안 교반하였다. 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 50mg, 0.214mmol)을 첨가하고, 교반을 10분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켜 tert-부틸 6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트를 제공하였고, 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 447.5 (M+Na)+;

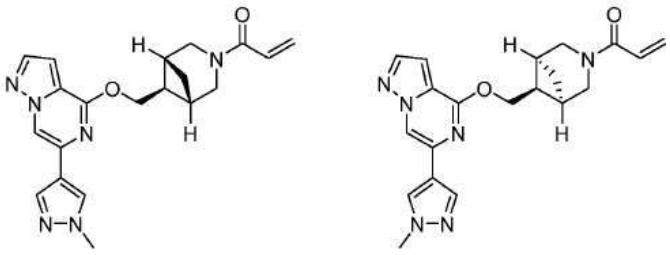
[1527] *2. 1-(6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온*



[1528]

[1529] tert-부틸 6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(91mg, 0.214mmol)를 DCM(1.5mℓ)에 용해시키고, TFA(164㎕, 2.14mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 SCX 이온 교환 칼럼(MeOH로 사전 습윤시킴)에 로딩하고, 칼럼을 MeOH로 세척하였다. 생성물을 7M NH_3/MeOH 용액을 사용하여 방출시키고, 합한 유기물을 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 DCM(1.5mℓ)에 용해시키고, TEA(65mg, 0.642mmol)를 첨가하고, 용액을 -78℃까지 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 분취용-HPLC(Waters XSelect CSH Prep C18 5㎛ OBD 19×100mm, 5-55% MeCN:H_2O, 0.1% NH_4OH 개질제 함유)로 정제시켜 1-(6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온(7mg)을 제공하였다. LCMS m/z = 379.3 (M+H)+; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 10.4, 17.1 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 2.4, 16.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 3.1, 10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 2.1, 13.1 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 2.4, 6.1 Hz, 2H), 2.22 (dt, J = 5.5, 7.9 Hz, 1H), 1.38 (dd, J = 5.5, 9.8 Hz, 1H).

[1530] **실시예 127 및 128**. 1-((1R,5S,6r)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1R,5S,6s)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온



[1531]

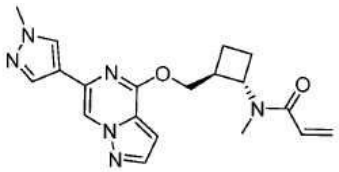
[1532] 바이알에 tert-부틸 (1S,5R)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트(0.07g, 0.308mmol) 및 THF(1.23㎖)를 충전시켰다. KOtBu(1.0 M, 462㎕)를 첨가하고, 이 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 다음 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(72mg, 0.308mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 15분 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시켜 주황색 고체를 제공하였다. 고체를 HCl(1.25M, 4.93㎖)에 용해시키고, 50℃에서 밤새 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, DCM(1.5㎖)에 용해시키고, TEA(312mg, 3.08mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 드라이아이스/아세톤욕에서 -78℃까지 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드(42mg, 0.462mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 15분동안 -78℃에서 교반하였다. 이 반응물을 실리카 카트리지에 직접 로딩하고, 칼럼 크로마토그래피(12g 실리카 칼럼, 구배 용리 0-100%(3:1 EtOAc:EtOH):헵탄)로 정제시켜 62mg의부분입체이성질체 혼합물을 제공하였다.

[1533] 물질을 분취용 SFC(CHIRALPAK IA 30×250㎜, 5um, 방법: 40% MeOH, 개질제 없음, CO_2(유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 정제시켜 하기를 제공하였다: 12mg의 피크 E1 및 14mg의 피크 E2.

[1534] **실시예 127**: 부분입체이성질체 1, 피크 E1, 12mg, 10% 수율. LCMS m/z = 379.1 $(M+H)^+$; 1H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 10.4, 17.1 Hz, 1H), 6.20 (br d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 7.3, 11.6 Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 5H), 3.76-3.60 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.58 (br s, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H)

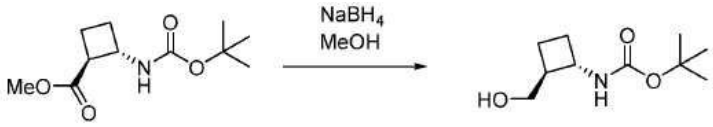
[1535] **실시예 128**: 부분입체이성질체 2, 피크 E2, 14mg, 12% 수율. LCMS m/z = 379.1 $(M+H)^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 10.4, 17.1 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 2.4, 16.5 Hz, 1H), 5.72-5.66 (m, 1H), 4.86 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.96-3.83 (m, 5H), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 1.8, 6.7 Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 5.5, 9.8 Hz, 1H)

[1536] **실시예 129**. 트랜스-N-메틸-N-(2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로부틸)아크릴아마이드



[1537]

[1538] *1. 트랜스-tert-부틸 (2-(하이드록시메틸)사이클로부틸)카바메이트의 합성*

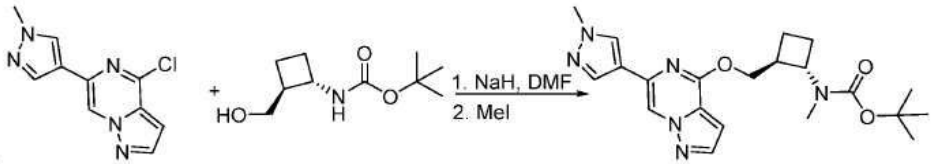


[1539]

[1540] $NaBH_4$(206mg, 5.45mmol)를 MeOH(11㎖) 중의 트랜스-메틸-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)사이클로부탄-1-카복실레이트(250mg, 1.09mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 $NaBH_4$(206mg, 5.45mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 밤새 rt에서 교반하였다. 추가의 $NaBH_4$(206mg, 5.45mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 8시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 용액으로 반응을 정지시키고, H_2O로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한

유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켜 트랜스-tert-부틸 N-(2-(하이드록시메틸)사이클로부틸)카바메이트를 백색 고체로서 제공하였다(199mg, 91% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.84 (br s, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.82 (q, J = 9.8 Hz, 1H), 1.73 (quin, J = 9.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42-1.30 (m, 1H)

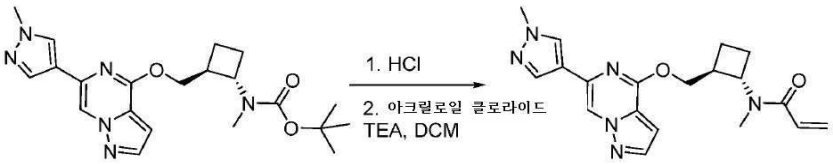
[1541] *2. 트랜스-tert-부틸 메틸(2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[1542]

[1543] NaH(38.5mg, 0.963mmol, 60% 순도)를 DMF(1.6mℓ) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(75mg, 0.322mmol) 및 tert-부틸 N-(2-(하이드록시메틸)사이클로부틸)카바메이트(0.385mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 10분 동안 교반하였다. 아이오도메탄(137mg, 0.963mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 RT에서 교반하였다. 포화 염화암모늄 용액으로 반응을 정지시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 0-75%[3:1 EtOAc:EtOH]:헵탄)를 사용하여 정제시켜 트랜스-tert-부틸 메틸(2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로부틸)카바메이트를 투명한 무색 오일로서 제공하였다(91mg, 68% 수율). LCMS m/z = 413.2 (M+H)+

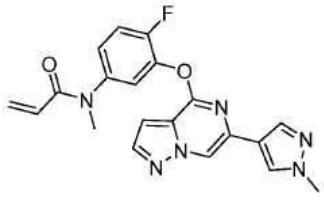
[1544] *3. 트랜스-N-메틸-N-(2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



[1545]

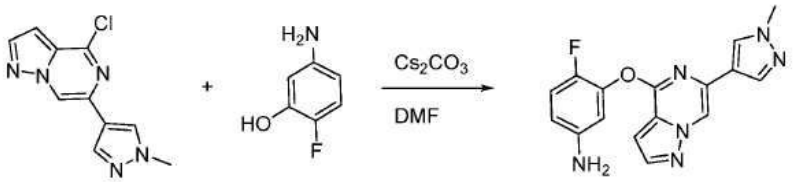
[1546] 트랜스-tert-부틸 메틸(2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로부틸)카바메이트(91mg, 0.221mmol) 및 HCl(1.25 M, 1.76mℓ)을 50℃까지 가열시키고, 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 DCM(2mℓ)에 용해시키고, TEA(223mg, 2.21mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(22mg, 0.243mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 SiO_2 카트리지에 로딩하고, 칼럼 크로마토그래피(0-100%[3:1 EtOAc:EtOH]:헵탄)로 정제시켜 트랜스 N-메틸-N-(-2-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로부틸)아크릴아마이드를 회백색 고체로서 제공하였다(49mg, 61% 수율). LCMS m/z = 367.1 (M+H)+; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 6.81-6.64 (m, 2H), 6.07-5.90 (m, 1H), 5.67-5.44 (m, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.67-4.44 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.09 (br s, 1H), 3.03-2.85 (m, 3H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.57 (br s, 1H).

[1547] **실시예 130**. N-(4-플루오로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)-N-메틸아크릴아마이드



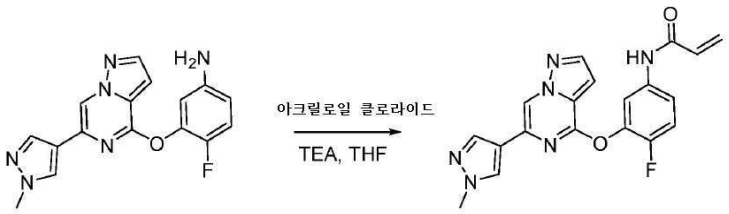
[1548]

[1549] *1. 4-플루오로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린의 합성*

[1550] 

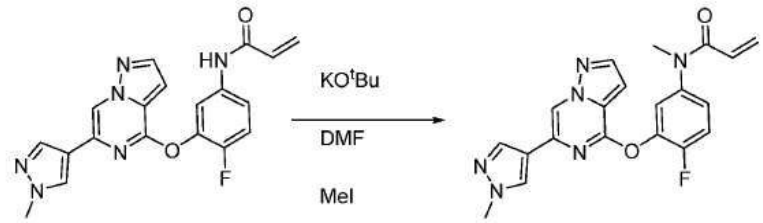
[1551] Cs_2CO_3(139㎎, 0.428㎜ol)를 마이크로파 바이알 내의 무수 DMF(1㎖) 중의 4- 클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 100㎎, 0.428㎜ol) 및 5-아미노-2-플루오로-페놀(54.4㎎, 0.428㎜ol)의 혼합물에 첨가하고, 뚜껑을 닫고, MW 오븐에서 110℃에서 10분 동안 가열시켰다. RT까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(100% EtOAc)로 정제시켜 4-플루오로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린을 갈색 고체로서 제공하였다(120㎎, 78% 수율, 90% 순도). LCMS m/z = 325.3 (M+H)+;

[1552] *2. N-(4-플루오로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)아크릴아마이드의 합성*

[1553] 

[1554] 스크류 탑 바이알에 4-플루오로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린(88㎎, 0.271㎜ol) 및 THF(2㎖)를 충전시켰다. RT에서 3시간 동안 교반하면서 이것에 아크릴로일 클로라이드(36.8㎎, 0.407㎜ol)를 첨가하고, 그 다음 TEA(41.2㎎, 0.407㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헵탄/EtOAc=1/1)로 정제시켜 N-(4-플루오로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)아크릴아마이드를 백색 고체로서 제공하였다(97㎎, 90% 수율, 95% 순도). LCMS m/z = 379.1 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45-10.32 (m, 1H), 9.03-8.84 (m, 1H), 8.23-8.15 (m, 1H), 8.05-7.93 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 7.08 (br dd, *J* = 2.1, 4.4 Hz, 1H), 6.49-6.38 (m, 1H), 6.36-6.22 (m, 1H), 5.87-5.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H).

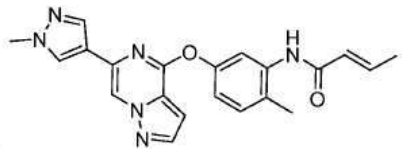
[1555] *3. N-(4-플루오로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*

[1556] 

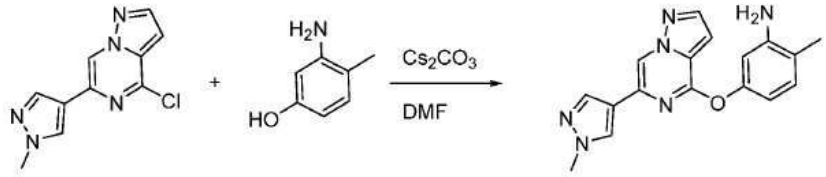
[1557] DMF(1.5㎖) 중의 N-(4-플루오로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)아크릴아마이드(60㎎, 0.159㎜ol)의 혼합물에 아이오도메탄(67.5㎎, 0.476㎜ol)을 첨가하였다. 교반하면서 RT에서 이것에 KO^{t}Bu(THF 중의 1M 용액, 0.444㎖)를 적가하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH Prep C18 5 ㎛ OBD 19×100㎜; 구배: 5-70% MeCN:H_2O, 0.1% NH_4OH 개질제 없음)로 정제시켜 N-(4-플루오로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)-N-메틸아크릴아마이드를 백색 고체로서 제공하였다(18

mg, 27% 수율, 95% 순도). LCMS m/z = 393.4 (M+H)+; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01-8.90 (m, 1H), 8.24-8.14 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 2.5, 7.0 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.43-7.27 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.27-6.12 (m, 2H), 5.63-5.50 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 3H)

[1558] **실시예 131**. (E)-N-(2-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)부트-2-엔아마이드

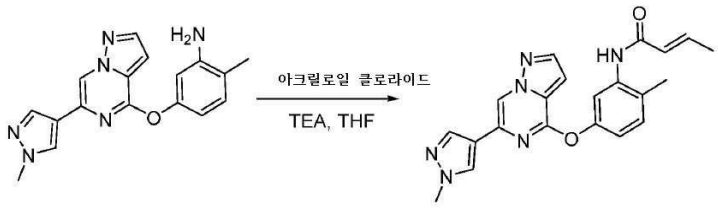
[1559] 

[1560] *1. 2-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린의 합성*

[1561] 

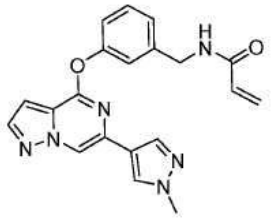
[1562] Cs_2CO_3(293mg, 0.899mmol)를 마이크로파 바이알 내에서 무수 DMF(3mℓ) 중의 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 210mg, 0.899mmol) 및 3-아미노-4-메틸페놀(111mg, 0.899mmol)의 혼합물에 첨가하고, 뚜껑을 닫고, MW 오븐에서 110℃에서 10분 동안 가열시켰다. RT까지 냉각시킨 후, 혼합물을 물 로 희석시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(100% EtOAc)로 정제시켜 2-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린을 회백색 고체로서 제공하였다(250mg, 78% 수율, 90% 순도). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.88-8.83 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 6.46-6.40 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 3H), 2.11-2.05 (m, 3H).

[1563] *2. (E)-N-(2-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)부트-2-엔아마이드의 합성*

[1564] 

[1565] 스크류 탑 바이알에 2-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린(50mg, 0.156mmol) 및 THF(2mℓ)를 충전시켰다. RT에서 3시간 동안 교반하면서 이것에 아크릴로일 클로라이드(24.5mg, 0.234mmol), 그 다음 TEA(23.7mg, 0.234mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH Prep C18 5㎛ OBD 19×100㎜; 구배: 10-95% MeCN:H_2O, 0.1% NH_4OH 개질제 없음)로 정제시켜 (E)-N-(2-메틸-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)부트-2-엔아마이드를 백색 고체로서 제공하였다(28mg, 44% 수율, 95% 순도). LCMS m/z = 389.4 (M+H)+; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17-9.40 (m, 1H), 8.67-8.91 (m, 1H), 7.89-8.16 (m, 2H), 7.76-7.86 (m, 1H), 7.54-7.86 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 6.88-6.98 (m, 1H), 6.62-6.82 (m, 1H), 6.12-6.30 (1H, m), 3.76 (3, 3H), 2.14-2.31 (m, 3H), 1.71-1.91 (m, 3H).

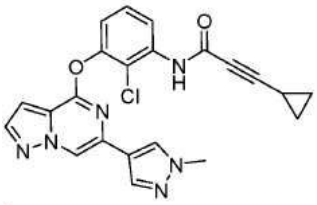
[1566] **실시예 132**. N-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)벤질)아크릴아마이드



[1567]

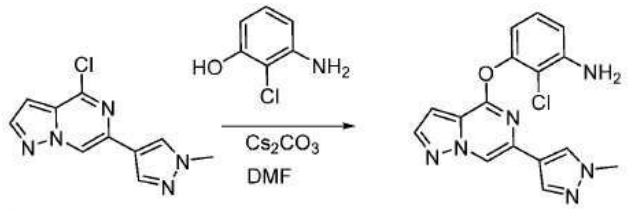
[1568] 실시예 131의 합성에 대해서 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A) 및 3-(아미노메틸)페놀로부터 N-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)벤질)아크릴아마이드를 연한 황색 고체로서 얻었다. 화합물을 분취용 HPLC(Waters SunFire Prep, C18 5㎛, OED 30×50㎜, 10-95% MeCN:H_2O(0.1% TFA 개질제 함유)로의 용리)로 정제시켰다. LCMS m/z = 375.1 (M+H)+; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.93-8.87 (m, 1H), 8.76-8.64 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.34-7.19 (m, 3H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.36-6.22 (m, 1H), 6.19-6.05 (m, 1H), 5.67-5.55 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.83 (s, 3H)

[1569] **실시예 133**. N-(2-클로로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필프로피올아마이드



[1570]

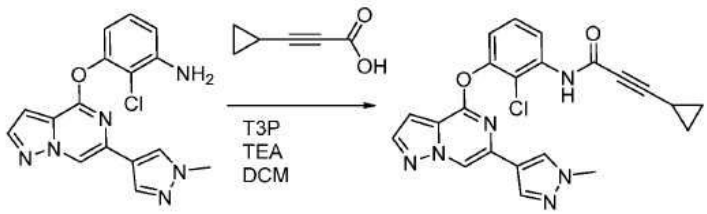
[1571] *1. 2-클로로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린의 합성*



[1572]

[1573] Cs_2CO_3(335㎎, 1.03㎜ol)를 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 240㎎, 1.03㎜ol), 3-아미노-2-클로로-페놀(155㎎, 1.08㎜ol) 및 무수 DMF(3㎖)의 혼합물에 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, MW 오븐에서 150℃에서 15분 동안 가열시켰다. 냉각된 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 헵탄/EtOAc 구배로 용리시키는 10g SPE 칼럼에서 정제시켜 2-클로로-3-(6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-아닐린(170㎎, 44% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 341.3, 353.3 (M+H)+

[1574] *2. N-(2-클로로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필프로피올아마이드의 합성*

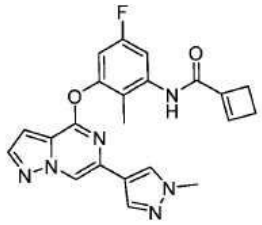


[1575]

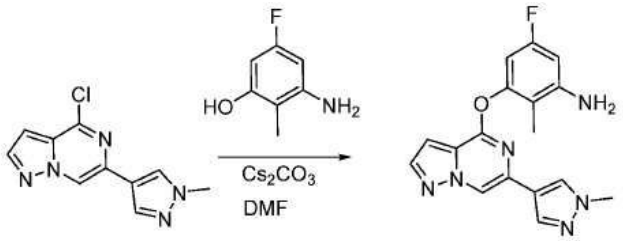
[1576] TEA(36㎎, 0.352㎜ol), 그 다음 T3P(187㎎, 0.293㎜ol)를 DCM(1㎖) 중의 2-클로로-3-(6-(1-메틸피라졸-4-일)피라

졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-아닐린(40mg, 0.117mmol) 및 3-사이클로프로필프로프-2-인오산(26mg, 0.235mmol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류 물질을 분취용 HPLC(Waters SunFire Prep, C18 5μm, OED 30×50mm, 10-95% MeCN:H_2O[0.1% TFA 개질제 함유]용리)로 정제시켜 동결건조 후 N-(2-클로로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필프로피올아마이드(11mg, 16% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 433.3 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48-10.20 (m, 1H), 9.02-8.82 (m, 1H), 8.25-8.07 (m, 1H), 7.91-7.72 (m, 2H), 7.58-7.36 (m, 3H), 7.18-7.03 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.73-1.44 (m, 1H), 1.12-0.72 (m, 4H).

[1577] **실시예 134**. N-(5-플루오로-2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)사이클로부트-1-엔-1-카복스아마이드

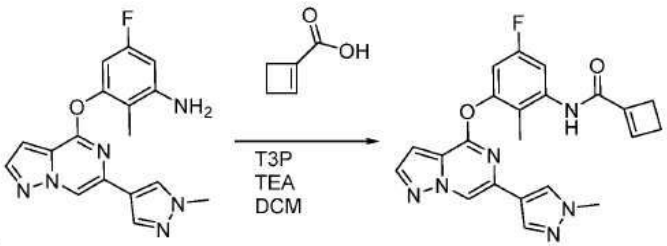
[1578] 

[1579] *1. 5-플루오로-2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린의 합성*

[1580] 

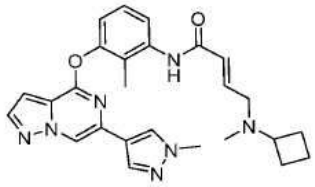
[1581] 실시예 133, 단계 1에 기재된 절차에 따라서 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A) 및 3-아미노-5-플루오로-2-메틸페놀로부터 5-플루오로-2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린을 황색 고체로서 얻었다. LCMS m/z = 339.3 (M+H)+

[1582] *2. N-(5-플루오로-2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)사이클로부트-1-엔-1-카복스아마이드의 합성*

[1583] 

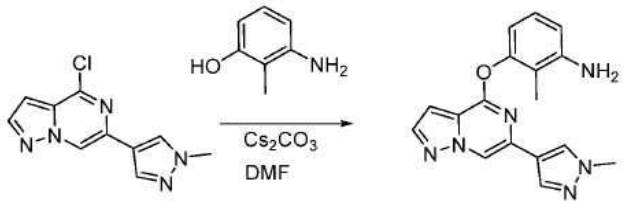
[1584] 실시예 133, 단계 2에 기재된 절차에 따라서 5-플루오로-2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린 및 사이클로부텐-1-카복실산으로부터 N-(5-플루오로-2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)사이클로부트-1-엔-1-카복스아마이드를 백색 고체로서 얻었다(4mg, 6% 수율). LCMS m/z = 419.4 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66-9.44 (m, 1H), 8.94-8.71 (m, 1H), 8.18-7.98 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.24-7.09 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.82-6.61 (m, 1H), 3.86-3.63 (m, 3H), 2.74-2.57 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 3H).

[1585] **실시예 135**. (E)-4-(사이클로부틸(메틸)아미노)-N-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)부트-2-엔아마이드



[1586]

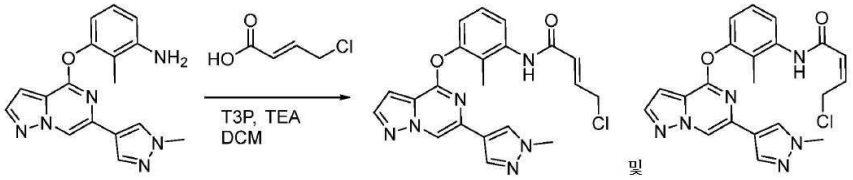
[1587] *1. 2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린의 합성*



[1588]

[1589] 실시예 133, 단계 1에 기재된 절차에 따라서 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A) 및 3-아미노-2-메틸페놀로부터 2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린을 연황색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88-8.75 (m, 1H), 8.19-8.03 (m, 1H), 7.88-7.70 (m, 2H), 7.09-6.87 (m, 2H), 6.68-6.55 (m, 1H), 6.51-6.37 (m, 1H), 5.16-4.93 (m, 2H), 3.90-3.74 (m, 3H).

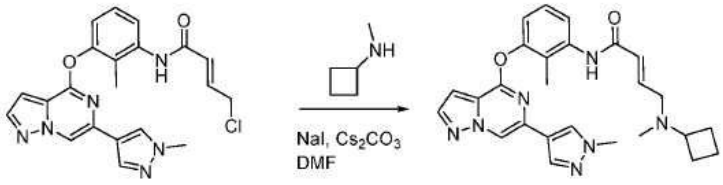
[1590] *2. (E) 및 (Z)-4-클로로-N-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)부트-2-엔아마이드의 합성*



[1591]

[1592] TEA(303㎎, 3.0㎜ol), 그 다음 T3P(1.59g, 2.50㎜ol, 50% 순도)를 2-클로로-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린(320㎎, 1.0㎜ol), (E)-4-클로로부트-2-엔오산(268㎎, 2.0㎜ol) 및 DCM(7㎖)에 첨가하고, 이 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류 물질을 EtOAc로 용리시키는 10g Si-SPE 칼럼에서 정제시켜 (E)-4-클로로-N-[2-메틸-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-페닐]부트-2-엔아마이드(340㎎, 72% 수율, 90% 순도) 및 (Z)-4-클로로-N-[2-메틸-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-페닐]부트-2-엔아마이드를 연한 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z 423.4 (M+H)+

[1593] *3. (E)-4-(사이클로부틸(메틸)아미노)-N-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)부트-2-엔아마이드의 합성*

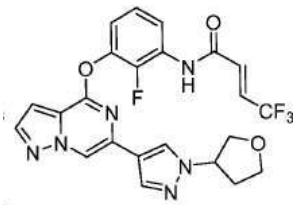


[1594]

[1595] 스크류탑 바이알에 (E)-4-클로로-N-[2-메틸-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-페닐]부트-2-엔아마이드(60㎎, 142㎛ol), 소듐 아이오다이드 (21㎎, 142㎛ol) 및 DMF(1㎖)를 충전시키고, RT에서 교반하였다. N-메틸사이클로부탄아민 하이드로클로라이드(52㎎, 426㎛ol), 그 다음 Cs_2CO_3(185㎎, 568㎛ol)를 첨가하고, 그 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, 생성물을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한

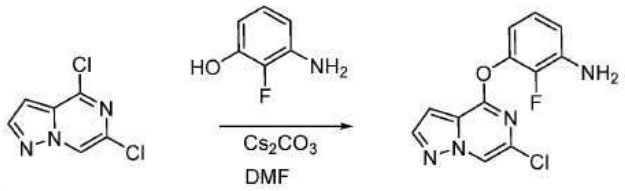
유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 잔류 물질을 분취용 HPLC(Waters SunFire Prep, C18 5㎛, OED 30×50㎜, 10-95% MeCN:H_2O(0.1% TFA 개질제 함유)용리)로 정제시켜 (E)-4-(사이클로부틸(메틸)아미노)-N-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)부트-2-엔아마이드(21.1mg, 24% 수율, 95% 순도)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 472.5 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.97-9.88 (m, 1H), 9.87-9.75 (m, 1H), 8.92-8.84 (m, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.83-6.70 (m, 1H), 6.65-6.50 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77-3.66 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 3H), 2.26-2.11 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 2H)

[1596] **실시예 136** (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-(2-플루오로-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)부트-2-엔아마이드



[1597]

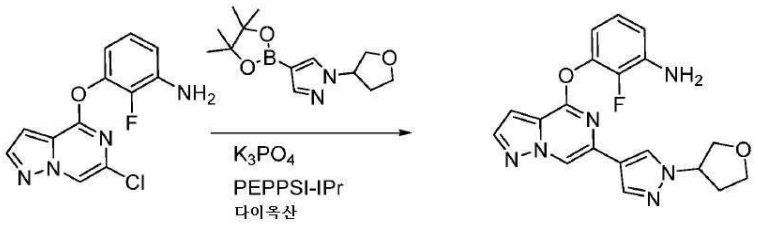
[1598] *1. 3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-플루오로아닐린의 합성*



[1599]

[1600] Cs_2CO_3(347mg, 1.1mmol)를 무수 DMF(2.5㎖) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(200mg, 1.06mmol) 및 3-아미노-2-플루오로-페놀(171mg, 1.28mmol)의 용액에 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, MW 오븐에서 150℃에서 15분 동안 가열시켰다. 냉각된 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(2x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 헵탄/EtOAc 구배를 사용하여 10g SPE 카트리지에서 정제시켜 3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-플루오로아닐린(290mg, 93% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 279.1, 281.2 (M+H)+

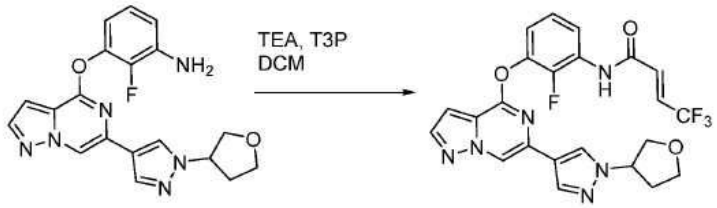
[1601] *2. 2-플루오로-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린의 합성*



[1602]

[1603] 다이옥산(2㎖) 및 물(1㎖)을 3-(6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-2-플루오로-아닐린(142mg, 0.510mmol), 1-테트라하이드로퓨란-3-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(283mg, 1.07mmol), PEPPSI™-IPr 촉매(70mg, 0.102mmol) 및 K_3PO_4(325mg, 1.53mmol)의 혼합물에 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, MW 오븐에서 150℃에서 15분 동안 가열시켰다. 냉각된 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(2x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 조 생성물을 헵탄/EtOAc로 용리시키는 10g SPE 카트리지에서 정제시켜 2-플루오로-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린(120mg, 56% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 381.4 (M+H)+

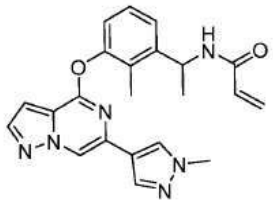
[1604] *3. (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-(2-플루오로-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)부트-2-엔아마이드의 합성*



[1605]

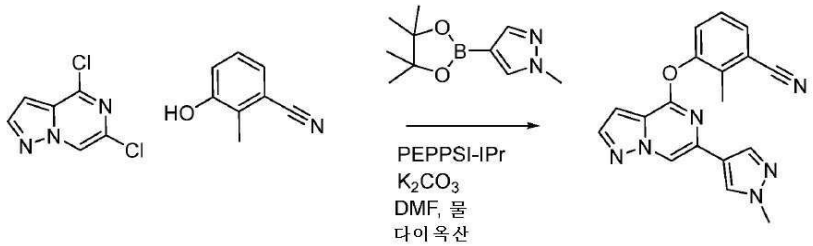
[1606] TEA(32㎎, 0.316㎜ol), 그 다음 T3P(167㎎, 0.263㎜ol)를 DCM(1㎖) 중의 2-플루오로-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)아닐린(40㎎, 0.105㎜ol), (E)-4,4,4-트라이플루오로부트-2-엔오산(29㎎, 0.21㎜ol)의 혼합물에 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류 물질을 분취용 HPLC(Waters SunFire Prep, C18 5㎛, OED 30×50㎜, 10-95% MeCN:H_2O[0.1% TFA 개질제 함유]로 용리)로 정제시켜 동결건조 후 (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-(2-플루오로-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)부트-2-엔아마이드(25㎎, 37% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 503.4 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.56 (s, 1H), 8.97 (d, J=0.75 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.51 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91-8.01 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.18 (dd, J=1.88, 15.44 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=0.88, 2.38 Hz, 1H), 6.93-7.05 (m, 1H), 4.95-5.06 (m, 1H), 3.89-3.99 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 2H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H)

[1607] **실시예 137**: N-(1-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)에틸)아크릴아마이드



[1608]

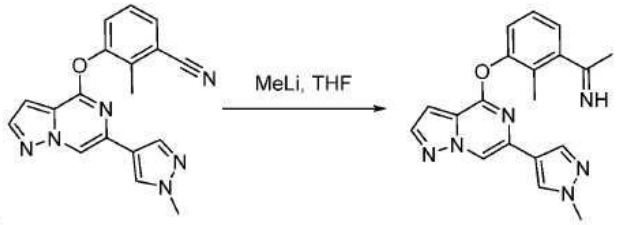
[1609] *1. 2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)벤조나이트릴의 합성*



[1610]

[1611] Biotage MW 반응기에서 DMF(5㎖) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(740㎎, 3.94㎜ol), 3-하이드록시-2-메틸-벤조나이트릴(525㎎, 3.94㎜ol) 및 K_2CO_3(1.65g, 12.0㎜ol)의 혼합물을 100℃까지 20분 동안 가열시켰다. 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(1.5g, 7.21㎜ol), PEPPSI™-IPr 촉매(55㎎, 0.08㎜ol), 다이옥산(5㎖) 및 물(2.50㎖)을 첨가하고, 반응 바이알을 밀봉하고, 1시간 동안 Biotage MW 반응기에서 100℃까지 가열시켰다. 냉각된 반응 혼합물을 물(10㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피(헵탄/EtOAc)로 정제시켜 2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)벤조나이트릴을 제공하였다. LCMS m/z = 331.1 (M+H)+

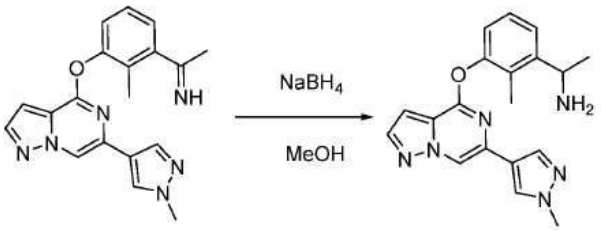
[1612] *2. 1-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)에탄-1-이민 하이드로클로라이드의 합성*



[1613]

[1614] THF(1㎖) 중의 2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)벤조나이트릴(110㎎, 0.333㎜ol)의 혼합물을 -78℃까지 냉각시켰다. 메틸리튬(1.6M, 333uL)을 적가하고, 이 반응물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. MeOH로 반응을 정지시키고, 혼합물을 RT까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF로 희석시키고, 그 다음 소수성 프릿으로 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시키고, 잔류 물질을 MTBE에 용해시키고, HCl/Et_2O로 처리하였다. 혼합물을 감압 하에서 증발시켜 1-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)에탄-1-이민 하이드로클로라이드를 제공하였다. LCMS m/z = 347.1 (M+H)+

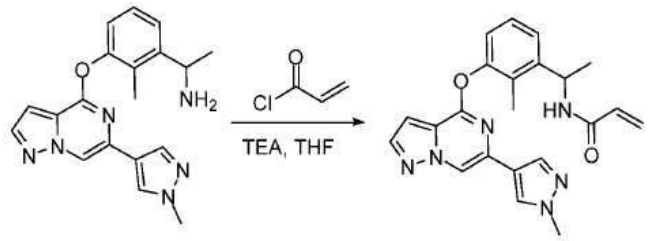
[1615] *3. 1-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)에탄-1-아민의 합성*



[1616]

[1617] 빙욕에서 $NaBH_4$(11㎎, 0.287㎜ol)를 MeOH(3㎖) 중의 1-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)에탄-1-이민 하이드로클로라이드(110㎎, 0.287㎜ol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 밤새 교반하였다. 물을 주의 깊게 첨가하고, 그 다음 DCM을 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 10분 동안 교반하고, 그 다음 소수성 프릿에 부었다. 여과액을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 2M NH_3-MeOH로 용리시키는 5g SCX 칼럼에서 정제시켜 1-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)에탄-1-아민(50㎎, 45% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 349.1 (M+H)+

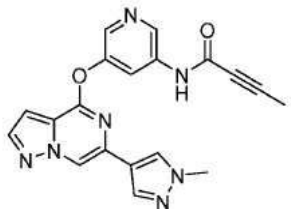
[1618] *4. N-(1-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)에틸)아크릴아마이드의 합성*



[1619]

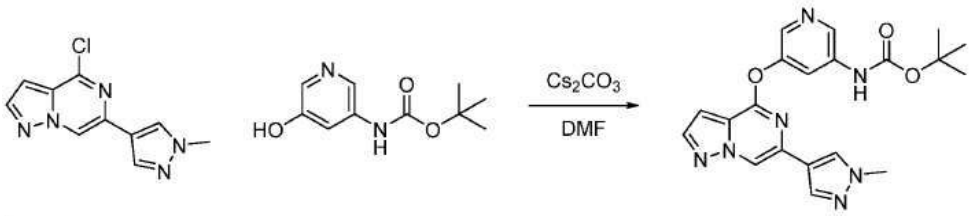
[1620] 아크릴로일 클로라이드(19.5㎎, 0.215㎜ol)를 THF(2㎖) 중의 1-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)에탄-1-아민(50㎎, 0.144㎜ol)의 용액에 첨가하였다. TEA(21.8㎎, 0.215㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC(Waters SunFire Prep, C18 5㎛, OED 30×50㎜, 10-95% MeCN:H_2O(0.1% TFA 개질제 함유)로 용리)로 정제시켜 동결건조 후 N-(1-(2-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)페닐)에틸)아크릴아마이드(10.8㎎, 14% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 1HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.86-8.73 (m, 1H), 8.68-8.53 (m, 1H), 8.13-7.99 (m, 1H), 7.83-7.66 (m, 2H), 7.33-7.18 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 1H), 7.02-6.90 (m, 1H), 6.36-6.16 (m, 1H), 6.11-5.94 (m, 1H), 5.62-5.46 (m, 1H), 5.21-5.03 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 14H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.44-1.25 (m, 3H).

[1621] **실시예 138**: N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피리딘-3-일)부트-2-인아마이드



[1622]

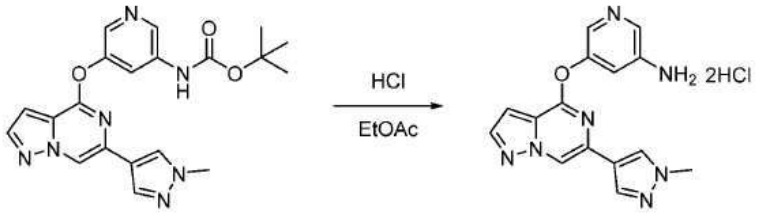
[1623] *1. tert-부틸 (5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피리딘-3-일)카바메이트의 합성*



[1624]

[1625] 마이크로파 바이알에 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(100mg, 428μmol), tert-부틸 (5-하이드록시피리딘-3-일)카바메이트(90mg, 428μmol) 및 무수 DMF(1.42mℓ)를 첨가하였다. Cs_2CO_3 (139mg, 428μmol)를 첨가하고, 용기를 마이크포파에서 110℃에서 10분 동안 가열시켰다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 조 생성물을 EtOAc에 최소한으로 용해시키고, 후처리 시 용액으로부터 부수었다. 불균질 용액을 여과하고, 침전물을 진공 하에서 건조시켰다. 조물질 침전물을 단리시켜 tert-부틸 (5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피리딘-3-일)카바메이트를 백색 고체로서 제공하였고(94mg, 54% 수율), 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)+: 408.4. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 9.86 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

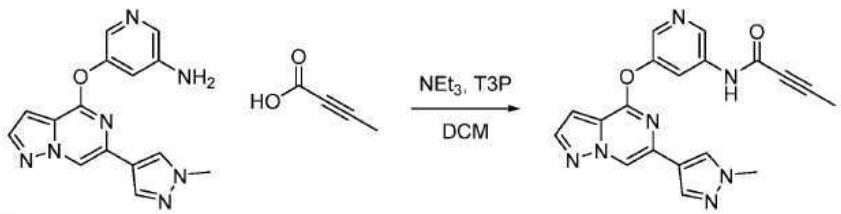
[1626] *2. 5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드의 합성*



[1627]

[1628] EtOAc(0.5mℓ) 중의 tert-부틸 (5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피리딘-3-일)카바메이트(94mg, 231μmol)의 현탁액에 HCl 용액(EtOAc 중의 1M, 2.31mℓ)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드(조물질, 정량 수율로 가정)를 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)+: 308.3.

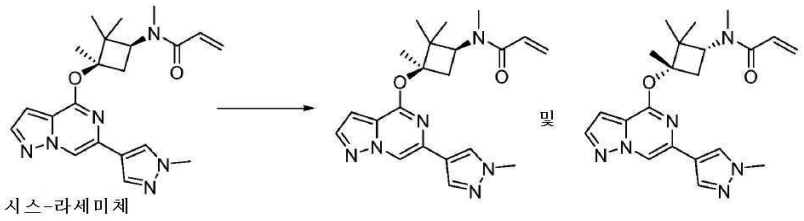
[1629] *3. N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피리딘-3-일)부트-2-인아마이드의 합성*



[1630]

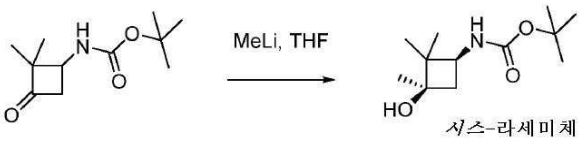
[1631] DCM(2㎖) 중의 5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피리딘-3-아민 다이하이드로클로라이드(조물질, 231㎛ol)의 용액에 부트-2-인오산(40㎎, 473㎛ol), NEt_3(144㎎, 1.42㎜ol) 및 T3P(377㎎, 592㎛ol, 50% 순도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하고, 그 후 물을 첨가하였다. 상을 분리시키고, 수성상을 EtOAc로 2회 세척하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 조물질을 역상 정제(칼럼: Waters XSelect CSH Prep C18 5um OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v NH_4CO_3/물 중의 5-50% MeCN; 유량: 30㎖/분)로 정제시켜 N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)피리딘-3-일)부트-2-인아마이드를 호박색 고체로서 제공하였다(15.1㎎, 17% 수율). ESI-MS (M+H)+: 374.4. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 (br s, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

[1632] **실시예 139, 140 및 141**: 라세미체N-메틸-N-((1S,3R)-2,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드; N-메틸-N-((1S,3R)-2,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드 및 N-메틸-N-((1R,3S)-2,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드



[1633]

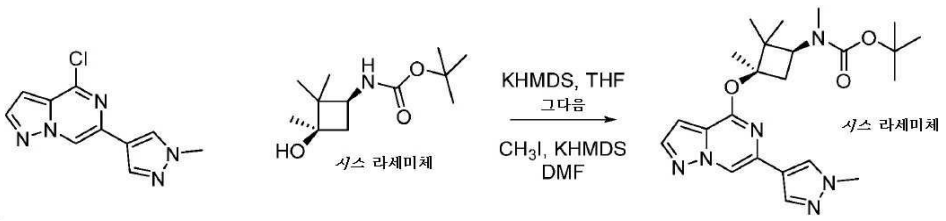
[1634] *1. 라세미체 tert-부틸 ((1S,3R)-3-하이드록시-2,2,3-트라이메틸사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[1635]

[1636] 오븐 건조된 플라스크에 THF(75㎖), 그 다음 메틸리튬 용액(에터 중의 1.6M, 59㎖, 94㎜ol)을 충전시키고, 혼합물을 -78℃까지 냉각시켰다. 제2 오븐-건조된 플라스크에 THF(75㎖), 그 다음 tert-부틸 (2,2-다이메틸-3-옥소사이클로부틸)카바메이트(5g, 23㎜ol)를 충전시키고, -78℃까지 냉각시키고, 이 용액을 캐뉼러를 통해 냉각된 메틸리튬 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl 용액(150㎖)을 첨가하고, 그 다음 EtOAc(100㎖)를 첨가하고, 층을 분리시켰다. 유기상을 염수(100㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 0%에서 50%의 EtOAc)로 정제시켜 라세미체 tert-부틸 ((1S,3R)-3-하이드록시-2,2,3-트라이메틸사이클로부틸)카바메이트를 무색 오일로서 제공하였다(4.04g, 80% 수율). ^{1}H NMR (500MHz, 클로로폼-d) δ: 4.73-4.38 (m, 1H), 3.59-3.27 (m, 1H), 2.32 (br dd, *J* = 11.3 Hz, 8.2 Hz, 1H), 1.88-1.63 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

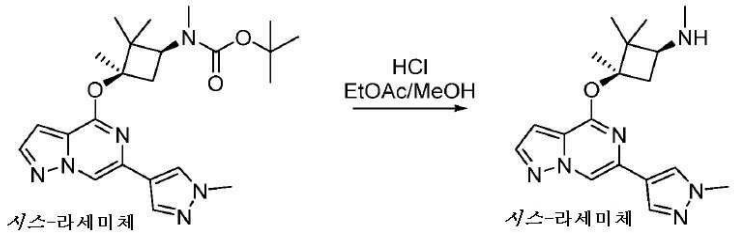
[1637] *2. 라세미체 tert-부틸 메틸((1S,3R)-2,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[1638]

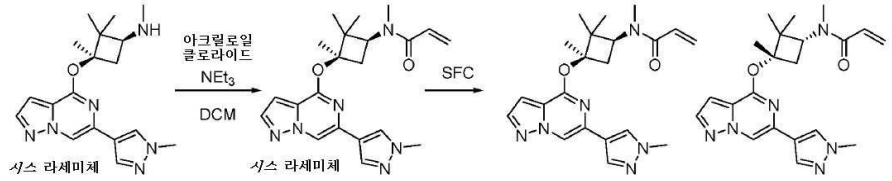
[1639] N_2 분위기 하에서 무수 THF(28㎖) 중의 라세미체 tert-부틸 ((1S,3R)-3-하이드록시-2,2,3-트라이메틸사이클로부틸)카바메이트(2.0g, 8.72mmol)의 0℃ 냉각된 용액에 KHMDS 용액(톨루엔 중의 0.5M, 34.9㎖, 17.4mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. DMSO(28㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(1.85g, 7.93mmol)의 용액을 첨가하고, 반응이 주변 온도로 가온될 때까지 30분에 걸쳐서 교반하였다. 추가 분획의 KHMDS 용액(톨루엔 중의 0.5M, 15.9㎖, 7.93mmol)을 첨가하고, 그 다음 아이오도메탄(987㎕, 15.9mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 물(10㎖)을 첨가하고, 그 다음 pH = 7까지 1N HCl 용액을 첨가하였다. EtOAc(100㎖) 및 상을 분리시켰다. 유기상을 물(100㎖) 및 염수(100㎖)로 순차적으로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 0%에서 50% EtOAc)로 정제시켜 라세미체 tert-부틸 메틸((1S,3R)-2,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(2.54g, 73% 수율)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)+: 441.6. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.24-8.17 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95-3.87 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

[1640] *3.* **실시예 139**: *라세미체 (1S,3R)-N,2,2,3-테트라메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*

[1641] 

[1642] MeOH(5㎖) 중의 라세미체 tert-부틸 메틸((1S,3R)-2,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(2.54g, 5.76mmol)의 용액에 HCl 용액(EtOAc 중의 1M, 58㎖)을 첨가하고, 이 반응물을 주변 온도에서 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 및 EtOAc로 재구성시켰다. 층을 분리시키고, 산성 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 농축시켜 미반응 출발 물질을 회수하였다. 산성 수성상에 pH = 8 내지 9까지 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가하였다. 전체 염기성 수성상을 동결건조시키고, MeOH에 재구성시켰다. MeOH상을 여과하고, 농축시켜 라세미체 (1S,3R)-N,2,2,3-테트라메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민을 밝은 황색 고체로서 제공하였다(1.75g, 89% 수율, 조물질). ESI-MS (M+H)+: 341.4.

[1643] *4. 라세미체 N-메틸-N-((1S,3R)-2,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성 및 카이럴 분리*

[1644] 

[1645] DCM(150㎖) 중의 라세미체 (1S,3R)-N,2,2,3-테트라메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(1.75g, 5.14mmol)의 얼음-냉각된 용액에 트라이에틸아민(2.15㎖, 15.4mmol), 그 다음 아크릴로일 클로라이드(627㎕, 7.71mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 0%에서 100%[3:1 EtOAc/EtOH])로 직접 정제시켜 라세미체N-메틸-N-((1S,3R)-2,2,3-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드를 백색 고체로서 제공하였다(1.15g, 57% 수율). ESI-MS (M+H)+: 395.4.

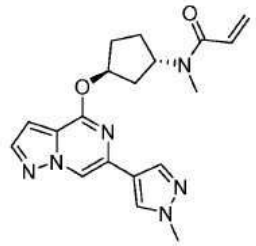
[1646] 라세미체 물질을 카이럴 SFC 정제(CHIRALPAK AD-H 30×250㎜, 5㎛ 칼럼, 40% MeOH 사용, CO_2. 유량: 100㎖/분; ABPR 120bar; MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분할시켜 하기를 제공하였다:

[1647] **실시예 140**: 제1 용리 피크, (Rt = 2.41분), (373mg, 18% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 6.79 (br d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 6.21-6.02 (m, 1H), 5.75-5.60 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.94-3.83 (m, 3H), 3.17 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.06-2.89 (m, 3H), 2.87-2.65 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.37-1.22 (m, 3H), 1.11-0.95 (m, 3H).

[1648] **실시예 141**: 및 제2 용리 피크(Rt = 3.94분), (399mg, 19% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.72 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05-7.92 (m, 2H), 6.79 (br d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 6.12 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.06-2.90 (m, 3H), 2.88-2.66 (m, 1H), 1.77 (br s, 3H), 1.31 (br s, 3H), 1.10-0.95 (m, 3H).

[1649] 각각의 피크에서 생성물의 절대 화학은 배정되지 않았지만, 에터와 아마이드 간의 시스 배위를 ^{1}H NMR NOESY 실험으로 확인하였다.

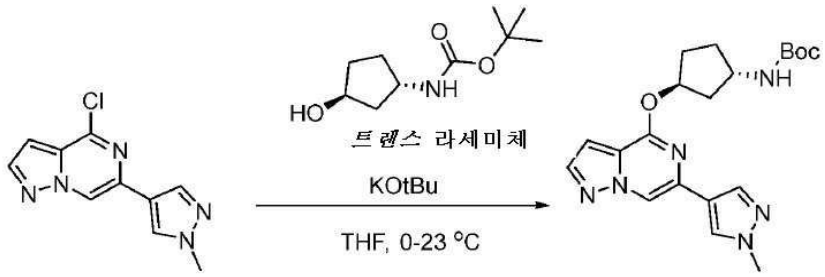
[1650] **실시예 142**: N-메틸-N-((*트랜스*)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드



[1651]

[1652] (트랜스, 라세미체)

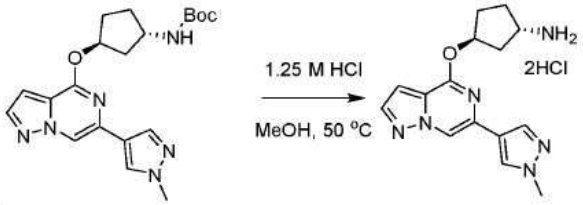
[1653] *1. tert-부틸 ((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트의 합성*



[1654]

[1655] 무수 THF(5㎖) 중에 tert-부틸 ((1,3-*트랜스*)-3-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트(250mg, 1.24mmol)를 함유하는 플라스크를 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 KOtBu(123mg, 1.1mmol)를 주의 깊게 나누어 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 그 다음 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(250mg, 1.07mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 23℃까지 가온시켰다. 30분 후, 포화 수성 중탄산나트륨을 서서히 첨가하여 반응을 정지시키고, 그 다음 2상 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 ((*트랜스*)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(375mg, 88% 수율)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 399.2.

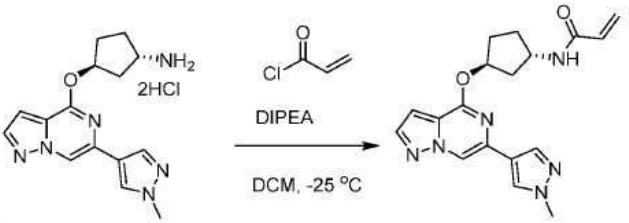
[1656] *2. (트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 다이하이드로클로라이드의 합성*



[1657]

[1658] tert-부틸 ((*트랜스*)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(375mg, 941μmol)를 함유하는 바이알에 HCl 용액(MeOH 중의 1.25M, 5mℓ)을 적가하고, 이 반응물을 50℃까지 가온시켰다. 2시간 후, 이 반응물을 감압 하에서 농축시켜 (*트랜스*)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 다이하이드로클로라이드(327mg, 조물질)를 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 299.0.

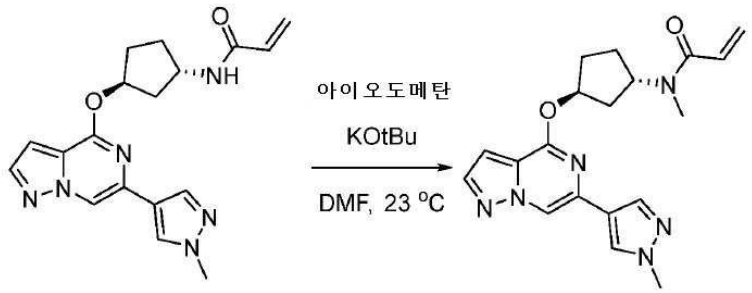
[1659] *3. N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드의 합성*



[1660]

[1661] -25℃에서 무수 DCM(3mℓ) 중의 (*트랜스*)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 다이하이드로클로라이드(155mg, 520μmol)를 함유하는 바이알에 DIPEA(0.27mℓ, 1.56mmol)를 적가하였다. 5분 후, 아크릴로일 클로라이드(0.04mℓ, 520μmol)를 적가하고, 이 반응물을 3분 동안 교반하였다. 수성 1M NaOH 용액을 서서히 첨가하여 반응을 정지시키고, 혼합물을 23℃에서 1시간 동안 교반하고, 상을 분리시키고, 수성상을 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 그 다음 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 [3:1 EtOAc:EtOH])으로 정제시켜 N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드(70mg, 38% 수율)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 353.1.

[1662] *4. N-메틸-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드의 합성*

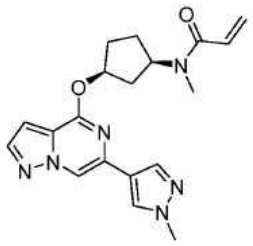


[1663]

[1664] 무수 DMF(1mℓ) 중의 N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드(50mg, 142μmol)를 함유하는 바이알에 아이오도메탄(22mℓ, 352μmol), 그 다음 KOtBu 용액(THF 중의 1M, 284㎕)을 RT에서 첨가하고, 이 반응물을 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 DCM으로 희석시키고, 실리카겔 칼럼(헵탄 중 [3:1 EtOAc:EtOH])로 직접 정제시켜 N-메틸-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드(44mg, 80% 수율)를 제공하였다. ESI-MS (M+Na)$^+$: 389.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.74 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 6.91-6.71 (m, 2H), 6.13-6.02

(m, 1H), 5.76-5.62 (m, 2H), 5.21-4.62 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.01-2.73 (m, 4H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H).

[1665] **실시예 143**: N-메틸-N-((*시스*)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드

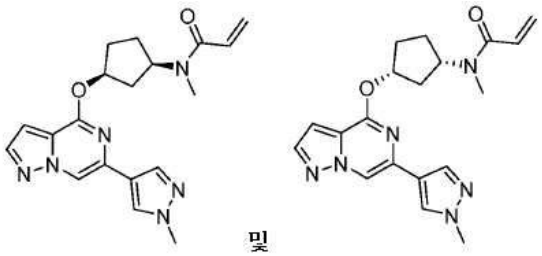


[1666]

[1667] *시스* 라세미체

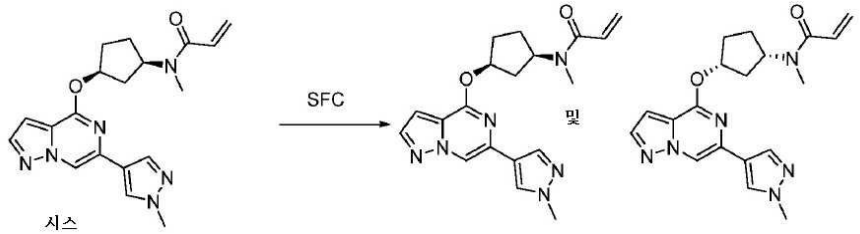
[1668] 실시예 142에 기재된 4단계 절차에 따라서 tert-부틸 ((시스)-3-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트 및 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진으로부터
N-메틸-N-((*시스*)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드를 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 367.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 6.95-6.69 (m, 2H), 6.17-6.03 (m, 1H), 5.70-5.63 (m, 2H), 5.18-4.55 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.99-2.72 (m, 4H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H).

[1669] **실시예 144 및 145**: N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드 및 N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드.



[1670]

[1671] *1. N-메틸-N-((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드의 카이럴 분할*



[1672]

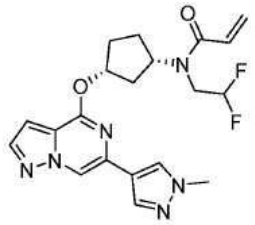
[1673] N-메틸-N-((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드(130mg, 355μmol)을 카이럴 SFC 정제(Chiralpak AD-H, 30×250mm, 5mm 칼럼, CO_2에서 40% MeOH 사용, 유량: 100mℓ/분; ABPR 120bar; MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분할시키고, 농축 건조시키고 그 다음 동결건조시켜 하기 화합물을 제공하였다:

[1674] **실시예 144**: 제1 용리 거울상이성질체(E1) 피크 1(35mg, 28%). Rt = 2.88분. ESI-MS $(M+H)^+$: 367.1. H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ = 8.75 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 6.96-6.69 (m, 2H), 6.09 (br t, J = 16.5 Hz, 1H), 5.71-5.62 (m, 2H), 5.18-4.59 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.49-2.41

(m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 3H).

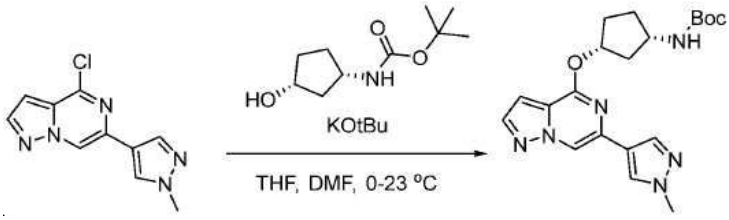
[1675] **실시예 145**: 제2 용리 거울상이성질체(E2)(37mg, 28% 수율). Rt = 3.37분. ESI-MS (M+H)$^+$: 367.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.75 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 6.96-6.69 (m, 2H), 6.09 (br t, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.71-5.62 (m, 2H), 5.18-4.59 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 3H).

[1676] **실시예 146**: N-(2,2-다이플루오로에틸)-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드.



[1677]

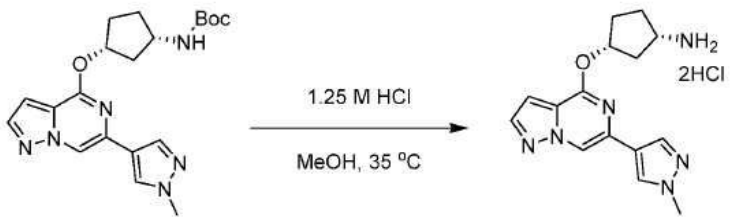
[1678] *1. tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트의 합성*



[1679]

[1680] 무수 THF(10mℓ) 및 DMF(2mℓ) 중의 tert-부틸 ((1S,3R)-3-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트(800mg, 3.97mmol)를 함유하는 플라스크를 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 THF 중의 1M KOtBu(4.5mℓ, 4.5mmol)를 적가하였다. 15분 후, 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(1g, 4.28mmol)을 나누어 첨가하고, 그 다음 혼합물을 23℃까지 가온시켰다. 30분 후, 포화 수성 중탄산나트륨을 서서히 첨가하여 반응을 정지시키고, 층을 분리시키고, 수성상을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, 정제시켜(헵탄 중 EtOAc) tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(1.58g, 100% 수율)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 399.2.

[1681] *2. (1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 다이하이드로클로라이드의 합성*



[1682]

[1683] tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(3g, 7.5mmol)를 함유하는 플라스크에 MeOH(25mℓ), 그 다음 HCl(MeOH 중의 1.25M, 30mℓ)을 적가하고, 이 반응물을 35℃까지 가온시켰다. 19시간 후, 추가의 MeOH 중의 HCl(1.25M, 30mℓ)을 첨가하고, 35℃에서 가열을 계속하였다. 총 40시간 후, 이 반응물을 적은 부피까지 감압 하에서 농축시키고, 그 다음 EtOAc로 희석시켰다. 불균질 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 (1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 다이하이드로클로라이드(2.7g, 조물질)를 백색 고체로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키

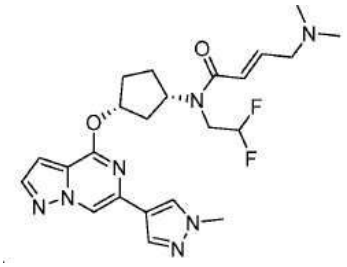
지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 299.1.

[1684] *3. N-(2,2-다이플루오로에틸)-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드의 합성*

[1685]

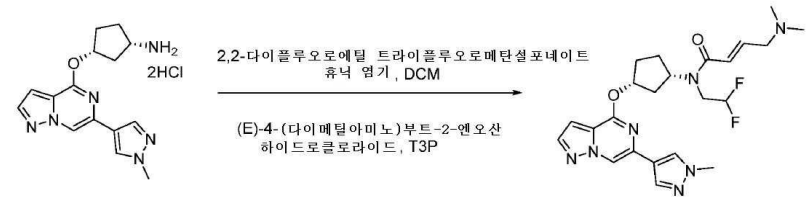
[1686] 무수 DCM(5㎖) 중의 (1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 다이하이드로클로라이드(50㎎, 149㎛ol)를 함유하는 바이알에 휴닉 염기(0.13㎖, 747㎛ol)를 적가하고, 그 다음 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(32㎎, 149㎛ol)를 23℃에서 첨가하였다. 18시간 후, 추가의 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(32㎎, 149㎛ol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃까지 가열시켰다. 4시간 후, 이 반응물을 23℃까지 냉각시키고, 그 다음 아크릴로일 클로라이드(12㎕, 149㎛ol)를 첨가하였다. 10분 후, 수성 1M NaOH 용액을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 혼합물을 23℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 2상 혼합물 DCM(3x)으로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(2x)으로 세척하고, 유기층을 분리시키고, 그 다음 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 [3:1 EtOAc: EtOH])으로 정제시켜 N-(2,2-다이플루오로에틸)-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드(44㎎, 69% 수율)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 417.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.03-6.71 (m, 2H), 6.35-6.08 (m, 2H), 5.82-5.60 (m, 2H), 4.69 (quin, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.06-3.84 (m, 4H), 3.81-3.70 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 3H).

[1687] **실시예 147**: N-(2,2-다이플루오로에틸)-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드.



[1688]

[1689] *1. (E)-N-(2,2-다이플루오로에틸)-4-(다이메틸아미노)-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)부트-2-엔아마이드의 합성*

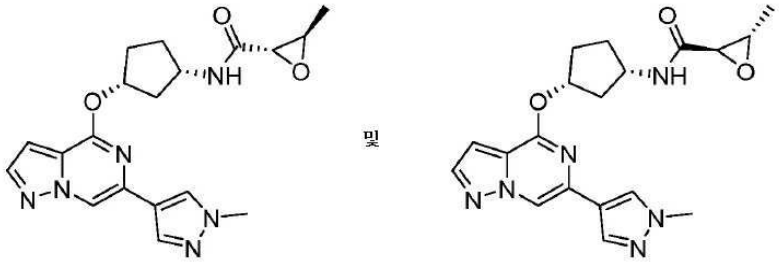


[1690]

[1691] 무수 DCM(5㎖) 중의 (1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 다이하이드로클로라이드(실시예 146, 단계 2, 50㎎, 149㎛ol)를 함유하는 바이알에 휴닉 염기(0.13㎖, 747㎛ol)를 적가하고, 그 다음 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(32㎎, 149㎛ol)를 23℃에서 첨가하였다. 18시간 후, 추가의 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(32㎎, 149㎛ol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃까지 가열시켰다. 4시간 후, 이 반응물을 23℃까지 냉각시키고, 그 다음 (E)-4-(다이메틸아미노)

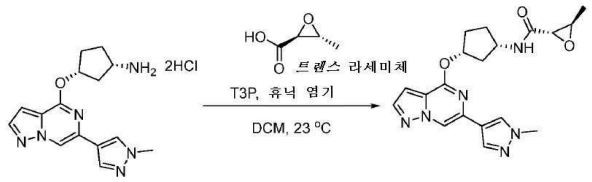
부트-2-엔오산 하이드로클로라이드(50mg, 299 μmol) 및 DMF 중의 50% T3P(190mg, 299 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃까지 가열시켰다. 19시간 후, 이 반응물을 RT까지 냉각시키고, 그 다음 실리카겔 칼럼에 로딩하고, 정제시켜(헵탄 중 [3:1 EtOAc:EtOH]) (E)-N-(2,2-다이플루오로에틸)-4-(다이메틸아미노)-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)부트-2-엔아마이드(28mg, 39% 수율)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 474.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.37-6.65 (m, 4H), 6.57-6.53 (m, 1H), 6.34-6.05 (m, 1H), 5.70-5.59 (m, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H).

[1692] **실시예 148**: (2S,3R)-3-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)옥시란-2-카복스아마이드 및 (2R,3S)-3-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)옥시란-2-카복스아마이드.



[1693]

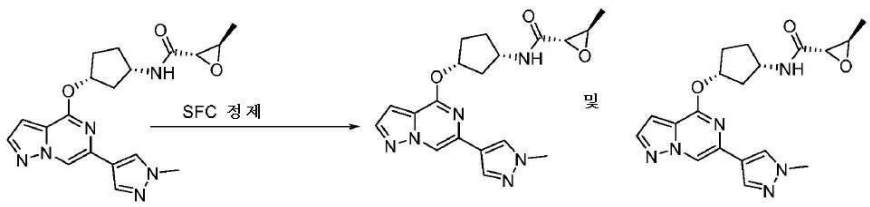
[1694] *1. (트랜스)-3-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)옥시란-2-카복스아마이드의 합성*



[1695]

[1696] (1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 다이하이드로클로라이드(실시예 146, 단계 2, 640mg, 1.91mmol)를 함유하는 바이알에 DCM(10ℓ), 휴닉 염기(1.7ml, 9.56mmol) 및 (트랜스)-3-메틸옥시란-2-카복실산(293mg, 2.87mmol)을 RT에서 첨가하였다. DMF 중의 50% T3P(2.43g, 3.82mmol)를 적가하고, 이 반응물을 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, 정제시켜(헵탄 중 ([3:1 EtOAc:EtOH]) (트랜스)-3-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)옥시란-2-카복스아마이드(650mg, 89% 수율)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 383.1.

[1697] *2. (2S,3R) 및 (2R,3S)-3-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)옥시란-2-카복스아마이드의 합성*



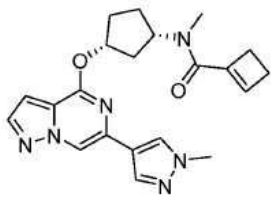
[1698]

[1699] (트랜스)-3-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)-옥시란-2-카복스아마이드(650mg, 1.70mmol)를 카이럴 SFC 정제(Chiralpak OX-H, 30×250mm, 5mm 칼럼, CO_2에서 30% MeOH 사용, 유량: 100ml/분; ABPR 120bar; MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분할시키고, 농축 건조시키고

그 다음 동결건조시켰다.

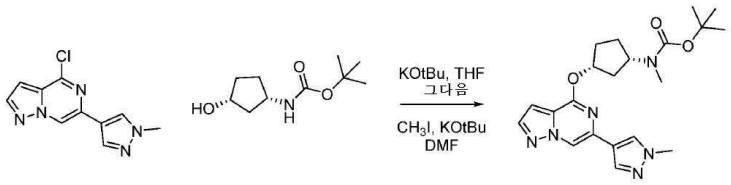
[1700] 제1 용리 피크(163㎎, 25%, Rt = 3.02분, 100% ee) 및 제2 용리 피크(**실시예 148**, 163㎎, 25%, Rt = 3.34분, 97.68% ee). LCMS m/z = 383.3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 4.17 (sxt, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.06 (dq, *J* = 2.0, 5.1 Hz, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H).

[1701] **실시예 149**: rac-N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)사이클로부트-1-엔-1-카복스아마이드



[1702]

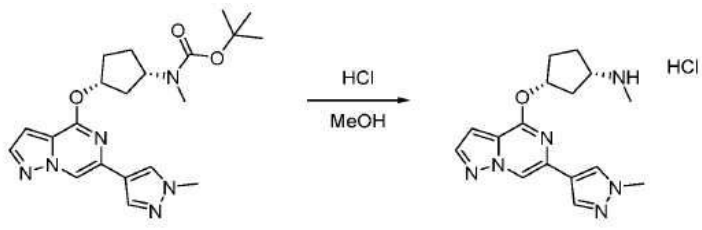
[1703] *1. rac-tert-부틸 메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트의 합성*



[1704]

[1705] THF(2㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 50㎎, 214 μmol)의 용액에 rac-tert-부틸 ((1R,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트(45㎎, 224 μmol), 그 다음 KOtBu의 용액(1M, 250 μmol, 250㎕)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반한 후, 아이오도메탄(37㎕, 599 μmol) 및 추가 분획의 KOtBu 용액(1M, 600 μmol, 600㎕)을 순차적으로 첨가하였다. DMF(1㎖)를 첨가하여 불균질 혼합물을 용해시키고, 이 반응물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 때, 추가 분획의 아이오도메탄(85㎎, 599 μmol, 37㎕) 및 KOtBu 용액(1M, 600 μmol, 600㎕)을 첨가하였다. 추가 30분 후, 포화, 수성 $NaHCO_3$ 용액(10㎖)을 첨가하고, 그 다음 MTBE (10㎖)를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수성상을 MTBE(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 진공 하에서 농축시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 0에서 50%의 EtOAc)로 정제시켜 rac-tert-부틸 메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(48㎎, 54% 수율)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 413.2.

[1706] *2. rac-(1R,3S)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*

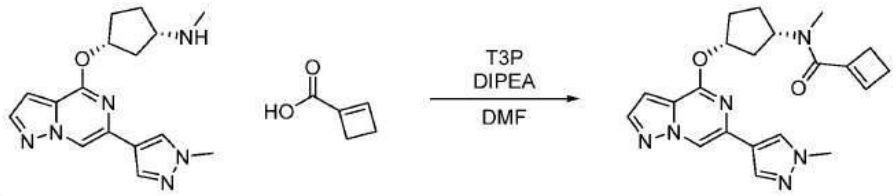


[1707]

[1708] MeOH(25㎖) 중의 rac-tert-부틸 메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(2.08 g, 5.03㎜ol)의 용액에 HCl 용액(MeOH 중의 1.25M, 20㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일 동안 주변 온도에서 교반하고, 1일 동안 35℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 농축시켰다. EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 농축 건조시켜 rac-(1R,3S)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 하이드로클로라이드(1.75g, 조물질)를 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사

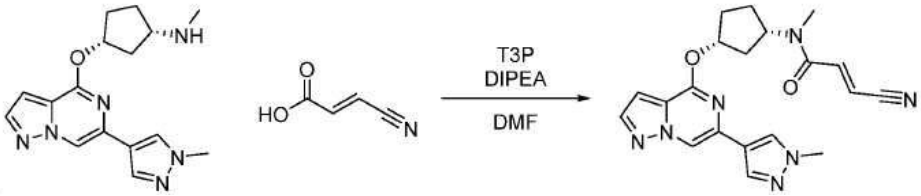
용하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 313.1.

[1709] *3. rac-N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)사이클로부트-1-엔-1-카복스아마이드의 합성*

[1710] 

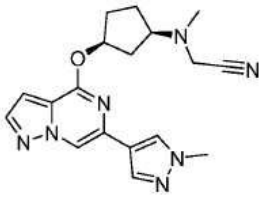
[1711] 무수 DMF(1㎖) 중의 rac-(1R,3S)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 하이드로클로라이드(100㎎, 287㎛ol) 및 사이클로부트-1-엔-1-카복실산(42㎎, 430㎛ol)의 용액에 T3P(365㎎, 573㎛ol, 385㎕, DMF 중의 50wt.%) 및 DIPEA(200㎕, 1.15㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 그 다음 물을 주의 깊게 첨가하고, 상을 분리시켰다 수성상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물질을 Waters XSelect CSH Prep C18 칼럼(5 um OBD 19×100㎜, 정제 구배: 5-60%, 정제 개질제: NH_4OH)에서 정제시켜 rac-N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)사이클로부트-1-엔-1-카복스아마이드를 백색 고체로서 제공하였다(64.4㎎, 57% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 393.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 8.21 (s, 2H), 8.03-8.00 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.48 (s, 2H), 5.68-5.62 (m, 2H), 5.11-4.97 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.02 (m, 3H), 2.80 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 6H), 1.89 (m, 3H), 1.81 (m, 3H). *1H-NMR 스펙트럼에서의 피크는 아마이드 회전이성질체의 존재로 인해서 1:1 혼합물로서 분리됨. 두 회전이성질체를 기재한다.

[1712] **실시예 150**: rac-(E)-3-사이아노-N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드

[1713] 

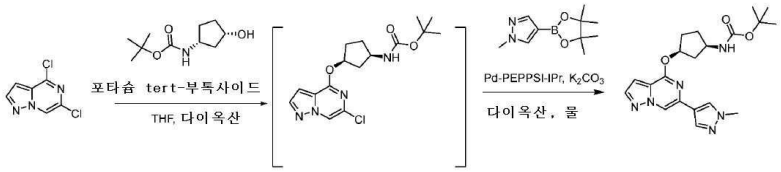
[1714] 실시예 149에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 rac-(1R,3S)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 하이드로클로라이드(단계 2, 실시예 149) 및 (E)-3-사이아노아크릴산으로부터 rac-(E)-3-사이아노-N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드를 백색 고체로서 얻었다(31.5㎎, 56% 수율) . ESI-MS (M+H)$^+$: 392.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)* δ: 8.75 (s, 2H), 8.26-8.17 (m, 3H), 8.04-8.00 (m, 4H), 7.87 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.51 (dd, *J* = 15.9, 7.9 Hz, 1 H), 5.71-5.59 (m, 2H), 5.05 (quin, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.90-2.82 (m, 3H), 2.10-1.98 (m, 5H), 1.96-1.80 (m, 7H). *1H-NMR 스펙트럼에서의 피크는 아마이드 회전이성질체의 존재로 인해서 1:1 혼합물로서 분리됨. 두 회전이성질체를 기재한다.

[1715] **실시예 151**: 2-(메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아미노)아세토나이트릴



[1716]

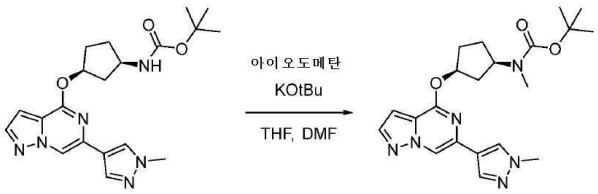
[1717] *1. tert-부틸 ((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트의 합성*



[1718]

[1719] 무수 다이옥산(100㎖) 중의 tert-부틸 ((1R,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트(11.8g, 58.5mmol)를 함유하는 플라스크를 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 THF 중의 1M KOtBu(60㎖, 60mmol)를 적가하고, 혼합물을 25분 동안 교반하였다. 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(10g, 53.2mmol)을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하고, 그 후 반응 혼합물에 N_2를 버블링시켜 이 반응물을 탈기시켰다. 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(33g, 159mmol), K_2CO_3(22g, 159mmol) 및 Pd-PEPPSI™-IPr(700mg, 1.03mmol)을 첨가하고, 그 다음 물(50㎖)을 첨가하고, 이 반응물을 90℃까지 가열시키고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 물로 희석시키고, 그 다음 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM(100㎖)에 현탁시키고, Celite®로 여과하고, 추가의 DCM으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, 정제시켜(헵탄 중 EtOAc) tert-부틸 ((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(29g, 100% 수율)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 399.2.

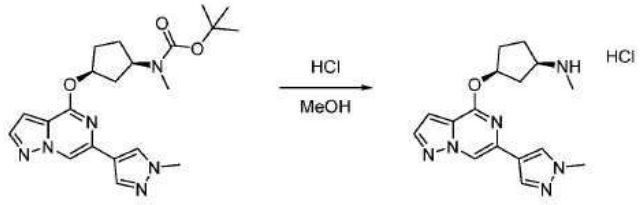
[1720] *2. tert-부틸 메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트의 합성*



[1721]

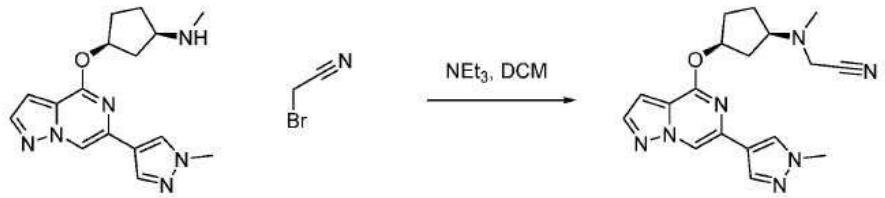
[1722] tert-부틸 ((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(29g, 54mmol), 무수 THF(100㎖) 및 무수 DMF(20㎖)를 함유하는 둥근 바닥 플라스크를 빙수욕에서 냉각시키고 그 다음 아이오도메탄(4㎖, 64mmol)을 적가하였다. 냉각된 혼합물에 KOtBu(1M, 60㎖)를 서서히 5분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 그 후 추가의 아이오도메탄(3.5㎖, 56mmol)을 적가하고, 그 다음 추가의 KOtBu(1M, 60㎖)를 첨가하였다. 30분 후, 조물질 반응 혼합물을 적은 부피로 농축시키고, 그 다음 MTBE로 희석시키고, Celite®로 여과하고, MTBE로 세척하였다. 여과액을 물(100㎖)로 세척하고, 수성층을 MTBE(100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시켜 투명한 진갈색 오일을 제공하였다. 조물질을 실리카겔 칼럼에 로딩하고, 정제시켜(헵탄 중 EtOAc) tert-부틸 메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(19g, 85% 수율)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 413.2.

[1723] *3. (1R,3S)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*

[1724] 

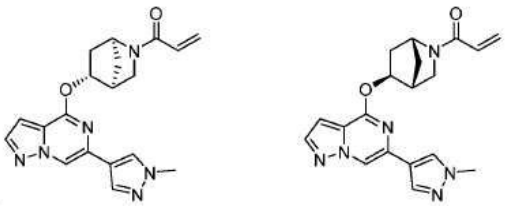
[1725] 0℃에서 MeOH(10㎖) 중의 tert-부틸 메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(19g, 46mmol)의 용액에 HCl 용액(MeOH 중의 1.25M, 200㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 19시간 동안 주변 온도에서 교반하고, 농축 건조시켜 (1R,3S)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 제공하였고(23g, 조물질), 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 313.1.

[1726] *4. 2-(메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아미노)아세토나이트릴의 합성*

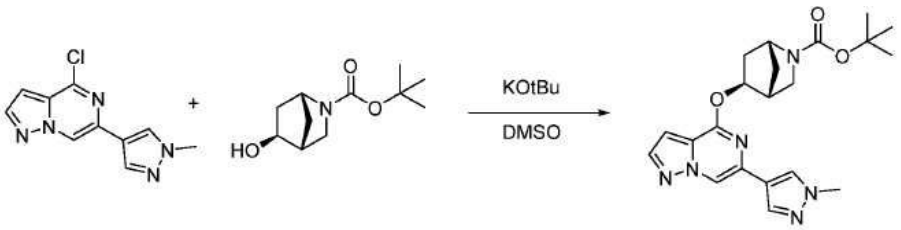
[1727] 

[1728] 무수 DCM(1㎖) 중의 (1R,3S)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 하이드로클로라이드(50mg, 143㎛ol) 및 2-브로모아세토나이트릴(34mg, 287㎛ol)의 용액에 Et_3N(73mg, 717㎛ol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물을 첨가하고, 상을 분리시켰다 수성상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축시켰다. 잔류 물질을 HLPC(Waters XSelect CSH Prep C18 칼럼 (5 um OBD 19×100mm, 정제 구배: 5-60%, 정제 개질제: NH_4OH))로 정제시켜 2-(메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아미노)아세토나이트릴을 백색 고체로서 제공하였다(16.8mg, 29% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 352.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-7.96 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (br s, 2H), 3.64-3.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20-2.03 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H).

[1729] <u>**실시예 152 및 153**</u>: 1-((1S,4S,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1R,4R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온

[1730] 

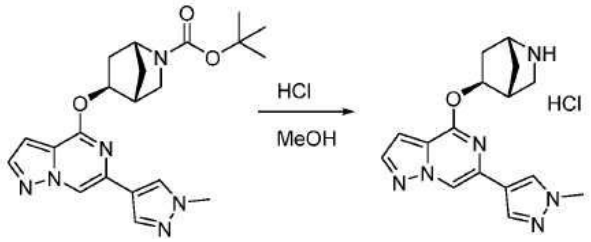
[1731] *1. 라세미체 tert-부틸 (1R,4R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트의 합성*



[1732]

[1733] 바이알에 라세미체 tert-부틸 (1R,4R,5S)-5-하이드록시-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(146㎎, 685㎛ol) 및 THF(1.5㎖)를 충전시켰다. KOtBu 용액(THF 중의 1.0M, 1.03㎖)을 첨가하고, 이 반응물을 5분 동안 교반하고, 그 다음 고체 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 160㎎, 685㎛ol)을 첨가하였다. DMSO(1㎖)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 주변 온도에서 15분 동안 교반하였다. 물, 그 다음 EtOAc를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0-100% EtOAc)로 정제시켜 라세미체 tert-부틸 (1R,4R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트를 회백색 고체로서 제공하였다(131㎎, 47% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 411.4.

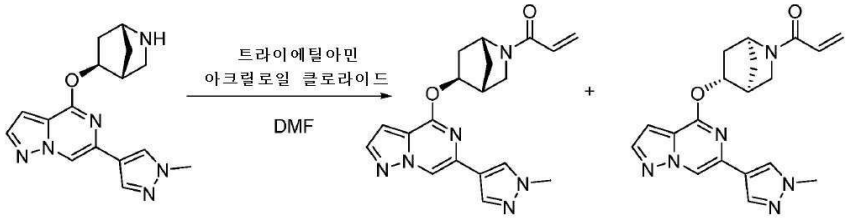
[1734] *2. 라세미체 4-(((1R,4R,5S)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[1735]

[1736] 무수 MeOH(1㎖) 중의 라세미체 tert-부틸 (1R,4R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트(130㎎, 317㎛ol)의 현탁액을 HCl 용액(다이옥산 중의 4M, 554㎕)으로 처리하였다. 생성된 용액을 RT에서 1시간 동안 교반하고, 진공 하에서 농축시켜 라세미체 4-(((1R,4R,5S)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드를 분홍색 고체(조물질)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 311.3

[1737] *3. 1-((1S,4S,5R)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1R,4R,5S)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



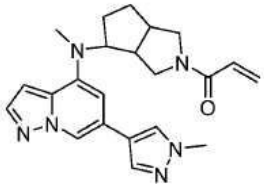
[1738]

[1739] 0℃에서 N_2 분위기 하에서 무수 DMF(2㎖) 중의 라세미체 4-(((1R,4R,5S)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(109㎎, 314㎛ol)의 현탁액에 트라이에틸아민(95㎎, 943㎛ol), 그 다음 아크릴로일 클로라이드(57㎎, 629㎛ol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응정지시키고, EtOAc(5x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(5x)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제시켰다. 오일을 얻었다, 이것은 시간에 따라서 고화되었다. ESI-MS

$(M+H)^+$: 365.1. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.55-6.33 (m, 2H), 5.79-5.67 (m, 1H), 5.42-5.28 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.85-4.42 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 1H).

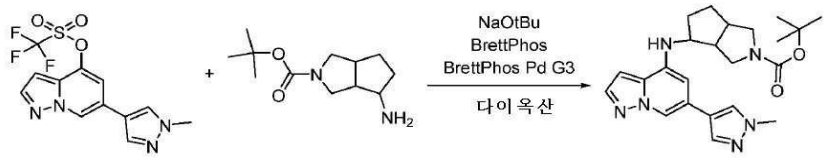
[1740] 이 물질을 40% MeOH/CO_2를 사용하여 LUX Cellulose-4 LC 30×250㎜, 5um 칼럼(유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)에서 카이럴 분리시켜 백색 고체(40㎎, 35% 수율, 100% ee)로서의 제1 용리 피크(**실시예 152**) 및 백색 고체(42㎎, 37% 수율, 96.4% ee)로서의 제2 용리 피크(**실시예 153**)를 제공하였다.

[1741] **실시예 154**: 1-(4-(메틸(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)프로프-2-엔-1-온



[1742]

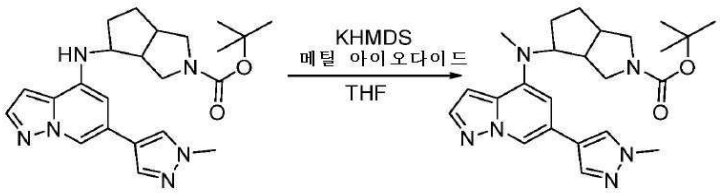
[1743] *1. tert-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복실레이트의 합성*



[1744]

[1745] 탈기된 다이옥산(3㎖), tert-부틸 4-아미노헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복실레이트(191㎎, 844㎛ol), 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일 트라이플루오로메탄설포네이트(중간체 C, 200㎎, 578㎛ol), BrettPhos(49㎎, 91㎛ol), BrettPhos Pd G3(90㎎, 99㎛ol) 및 NaOtBu(192㎎, 2㎜ol)를 함유하는 바이알을 100℃까지 가열시키고, N_2 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT까지 냉각시키고, 물로 반응정지시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(3x)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0-100% EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복실레이트를 갈색 고체로서 제공하였다(57㎎, 24% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 423.3.

[1746] *2. tert-부틸 4-(메틸(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복실레이트의 합성*

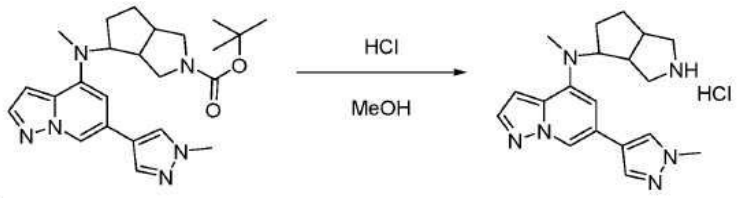


[1747]

[1748] N_2 하에서 KHMDS 용액(톨루엔 중의 0.5M, 1.18㎖)을 무수 THF(1㎖) 중의 tert-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복실레이트(50㎎, 118㎛ol)의 용액에 첨가하고, 0℃까지 냉각시키고, 생성된 혼합물을 15분 동안 0℃에서 교반하였다. 메틸 아이오다이드(84㎎, 592㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물, 그 다음 EtOAc를 첨가하고, 상을 분리시키고, 수성상을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0-100% EtOAc)로 정제시켜 tert-부

틸 4-(메틸(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복실레이트를 갈색 고체로서 제공하였다(11mg, 21% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 437.3.

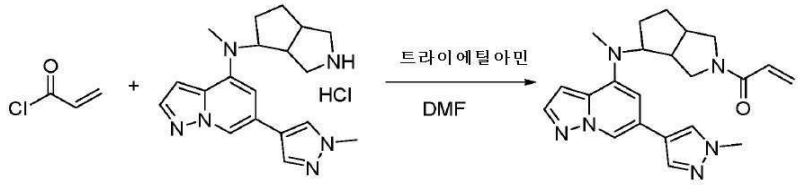
[1749] *3. N-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N-(옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1750]

[1751] 무수 MeOH(1㎖) 중의 tert-부틸 4-(메틸(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복실레이트(11mg, 25㎛ol)의 용액에 HCl 용액(다이옥산 중의 4M, 315㎕)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반하고, 진공 하에서 농축시켜 N-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-4-일)-N-메틸-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-아민 하이드로클로라이드를 연황색 고체(10mg, 조물질)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 337.2.

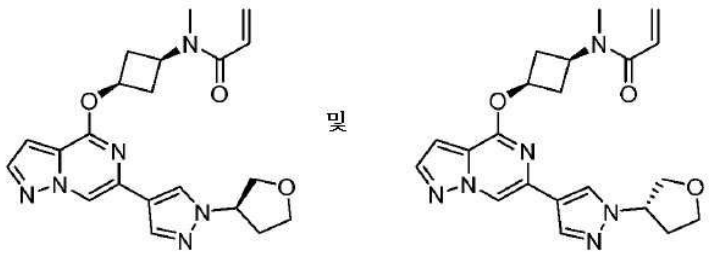
[1752] *4. 1-(4-(메틸(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[1753]

[1754] N_2 하에서 0℃에서 무수 DMF(1㎖) 중의 N-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤-4-일)-N-메틸-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-아민 하이드로클로라이드(10mg, 27㎛ol)의 용액에 트라이에아민(7.4mg, 73㎛ol), 그 다음 아크릴로일 클로라이드(6.6mg, 73㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 반응을 정지시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수(3x)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취용 TLC(DCM/MeOH 95:5)로 정제시켜 1-(4-(메틸(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)프로프-2-엔-1-온을 황색 필름으로서 제공하였다(2.4mg, 24% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 391.2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.29 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.51-6.27 (m, 3H), 5.71-5.59 (m, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81-3.57 (m, 3H), 3.51-3.38 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.58 (br s, 3H).

[1755] **실시예 155 및 156**: N-메틸-N-((시스)-3-((6-(1-((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드 및 N-메틸-N-((시스)-3-((6-(1-((S)-테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드

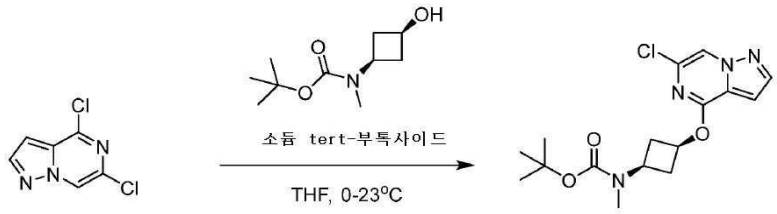


및

[1756]

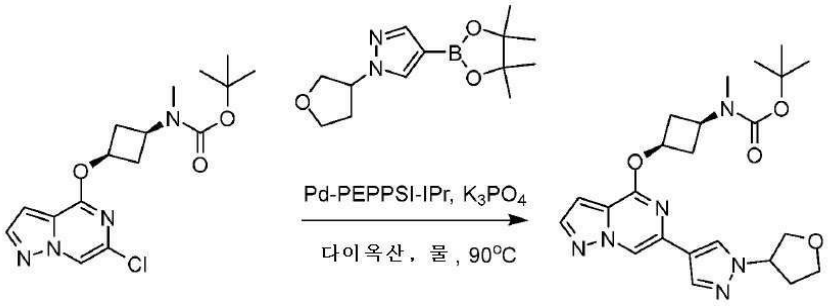
[1757] *1. tert-부틸 ((시스)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*

[1758]



[1759] 무수 THF(5㎖) 중의 시스 tert-부틸 N-(3-하이드록시사이클로부틸)-N-메틸-카바메이트(543㎎, 2.7㎜ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 NaOtBu(399㎎, 4.15㎜ol)를 차가운 혼합물에 나누어 첨가하였다. 15분 후, 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(488㎎, 2.6㎜ol)을 나누어 첨가하고, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, 75분 동안 교반하였다. 물로 반응을 정지시키고, 그 다음 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 10-50% EtOAc)으로 정제시켜 tert-부틸 ((시스)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트를 무색 오일로서 제공하였다(890㎎, 수율: 97%). ESI-MS $(M+H)^+$: 353.1.

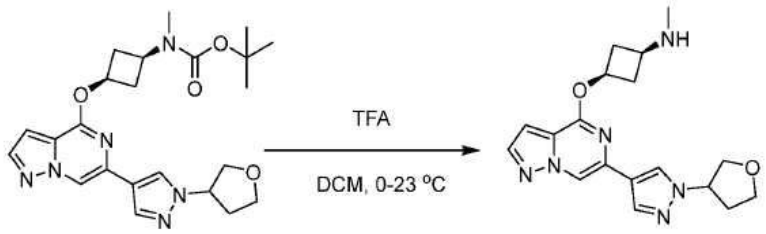
[1760] *2. 시스 tert-부틸 메틸(3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[1761]

[1762] 다이옥산(4㎖) 중의 tert-부틸 ((시스)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(242㎎, 686㎛ol), 1-테트라하이드로퓨란-3-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(374㎎, 1.4㎜ol), K_3PO_4, 1M 용액(2.0㎖) 및 Pd-PEPPSI™-IPr(98㎎, 144㎛ol)을 함유하는 바이알을 N_2로 탈기시키고, 이 반응물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물로 반응을 주의 깊게 정지시키고, 상을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(3x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과액을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 15-55% 3:1 EtOAc:EtOH)으로 정제시켜 시스 tert-부틸 메틸(3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(299㎎, 수율: 96%)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 455.1. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=3.1 Hz, 1H), 5.12-5.06 (m, 2H), 4.49-4.08 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.92 (dd, J=3.7, 9.8 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 2.82 (br s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.43-2.29 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

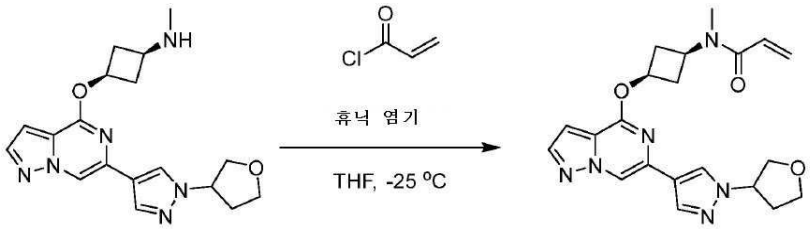
[1763] *3. 시스 N-메틸-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트의 합성*



[1764]

[1765] DCM(2㎖) 중의 시스 tert-부틸 메틸(3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(299㎎, 658㎛ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 TFA(0.45㎖, 5.88㎜ol)를 적가하고, 이 반응물을 4.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압 하에서 농축시켜 시스 N-메틸-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트(308㎎, 수율: 100%)를 무색 필름으로서 제공하였고, 이것을 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 355.1.

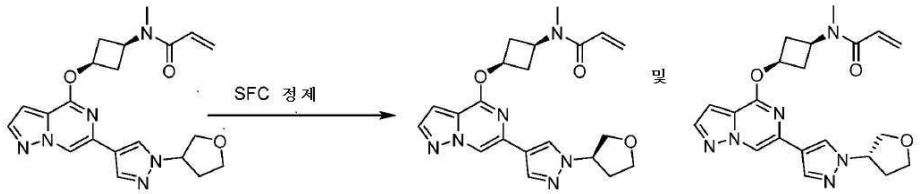
[1766] *4. 시스 N-메틸-N-(3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



[1767]

[1768] -25℃에서 무수 THF(3㎖) 중의 시스 N-메틸-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트(308㎎, 869㎛ol)를 함유하는 바이알에 휴닉 염기(1.6㎖, 9.2㎜ol)를 적가하였다. 아크릴로일 클로라이드(0.08㎖, 985㎛ol)를 적가하고, 이 반응물을 3분 동안 교반하고, 그 다음 주의 깊게 1M NaOH 용액으로 반응정지시켰다. 혼합물을 23℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 20-70% 3:1 EtOAc:EtOH)으로 정제시켜 시스 N-메틸-N-(3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드를 끈적이는 백색 발포체로서 제공하였다(207㎎, 수율: 53%). ESI-MS $(M+H)^+$: 409.2.

[1769] *5. 시스 (R)-N-메틸-N-(3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드 및 시스 (S)-N-메틸-N-(3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



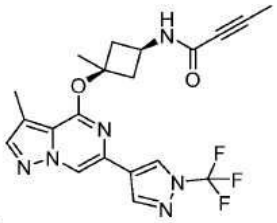
[1770]

[1771] 시스 N-메틸-N-(3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드(207㎎, 507㎛ol)를 카이럴 SFC 정제(LUX Cellulose-4 LC, 5㎜ 칼럼, CO_2에서 40% MeOH 사용, 유량: 100㎖/분; ABPR 120bar; MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분할시키고, 농축 건조시키고 그 다음 동결건조시켜 하기를 제공하였다:

[1772] **실시예 155**: 갈색 고체로서의 제1 용리 피크(62 mg 수율: 28%). ESI-MS (M+H)$^+$: 409.1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.85-6.69 (m, 1H), 6.11 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.22-5.11 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.80-4.39 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.08-2.83 (m, 5H), 2.48-2.29 (m, 4H).

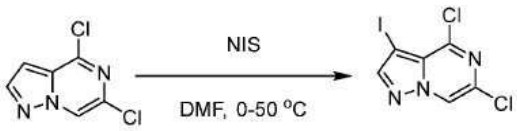
[1773] **실시예 156**: 갈색 고체로서의 제2 용리 피크(64mg, 수율: 28%). ESI-MS (M+H)$^+$: 409.2. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.11 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.21-5.11 (m, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.79-4.40 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.05-2.83 (m, 5H), 2.47-2.29 (m, 4H).

[1774] **실시예 157**: 시스 N-(3-메틸-3-((3-메틸-6-(1-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아마이드



[1775]

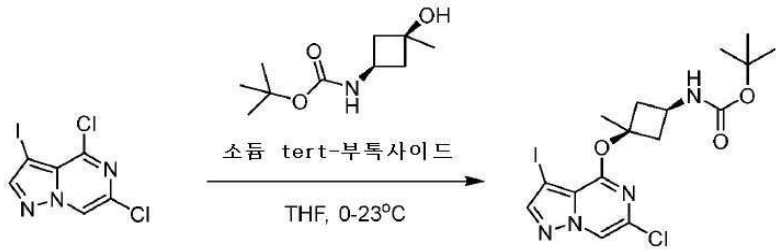
[1776] *1. 4,6-다이클로로-3-아이오도-피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[1777]

[1778] NIS(13.4g, 59.6mmol)를 무수 DMF(30mℓ) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(4.97g, 26.4mmol)의 얼음 냉각된 용액에 주의 깊게 나누어 첨가하고, 15분 후, 이 반응물을 50℃까지 가열시키고, 20시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 1M 수성 소듐 티오설페이트 용액으로 희석시키고, 그 다음 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 5-20% EtOAc)으로 정제시켜 4,6-다이클로로-3-아이오도-피라졸로[1,5-a]피라진을 백색 고체로서 제공하였다(4.6g, 수율: 55%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 9.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).

[1779] *2. tert-부틸 ((시스)-3-((6-클로로-3-메틸피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트의 합성*

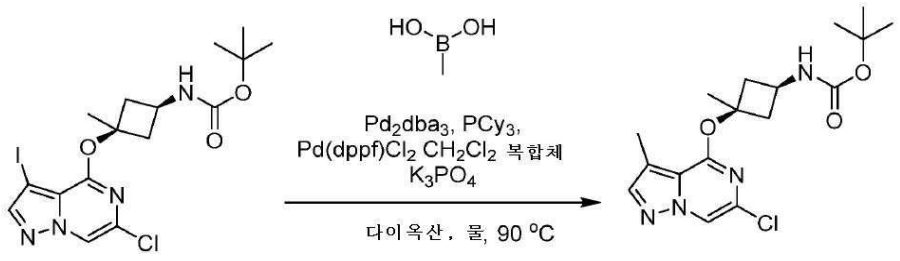


[1780]

[1781] NaOtBu(738mg, 7.68mmol)를 무수 THF(14mℓ) 중의 tert-부틸 ((시스)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(970mg, 4.82mmol) 중의 얼음 냉각된 혼합물에 나누어 첨가하였다. 15분 후, 4,6-다이클로로-3-아이오도-피라졸로[1,5-a]피라진(1.38g, 4.39mmol)을 나누어 첨가하고, 그 다음 이 반응물을 23℃에서 45분 동안 교반하였다. 물을 서서히 첨가하여 반응을 정지시키고, 2상 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 5-30% EtOAc)으로 정제시켜 tert-부틸 ((시스)-3-((6-클로로-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트

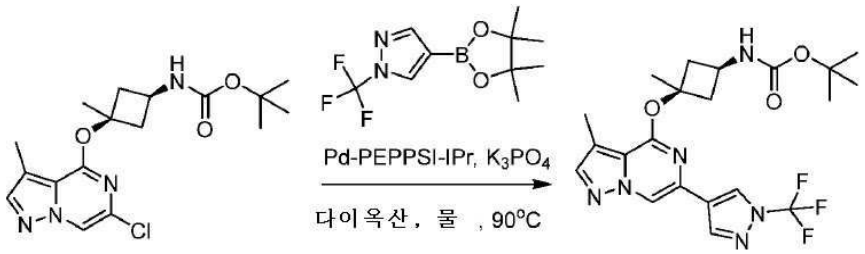
를 회백색 고체로서 제공하였다(1.99g, 수율: 95%). ESI-MS (M+H)$^+$: 478.9.

[1782] *3. 시스 tert-부틸 N-(3-(6-클로로-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-3-메틸-사이클로부틸)카바메이트의 합성*

[1783] 

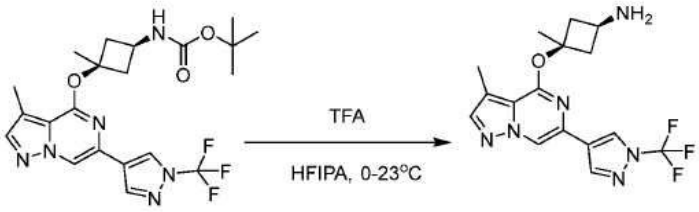
[1784] ((시스)-3-((6-클로로-3-아이오도피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(1.99g, 4.16mmol), 메틸보론산(556mg, 9.28mmol), 트라이사이클로헥실포스핀(311mg, 1.11mmol), Pd_2dba_3(408mg, 0.445mmol), $Pd(dppf)Cl_2$:DCM(405mg, 0.496mmol) 및 K_3PO_4, 다이옥산(15㎖) 중의 1.0M 용액(12.8㎖)을 함유하는 플라스크를 탈기시키고, N_2로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 90℃까지 가열시키고, 80분 동안 교반하고, 그 다음 RT까지 냉각시켰다. 이 반응물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 5-35% EtOAc)으로 정제시키고, 생성물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 10% EtOAc)으로 다시 정제시켜 시스 tert-부틸 N-(3-(6-클로로-3-메틸-피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-3-메틸-사이클로부틸)카바메이트를 회백색 고체로서 제공하였다(292mg, 수율: 19%). ESI-MS (M+H)$^+$: 367.0.

[1785] *4. tert-부틸 ((시스)-3-메틸-3-((3-메틸-6-(1-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*

[1786] 

[1787] 다이옥산(4㎖) 중의 tert-부틸 ((시스)-3-((6-클로로-3-메틸피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(292mg, 795㎛ol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-(트라이플루오로메틸)피라졸(398mg, 1.52mmol), K_3PO_4, 1M 용액(2.4㎖) 및 Pd-PEPPSI™-IPr(117mg, 171㎛ol)을 함유하는 바이알을 탈기시키고, 그 다음 N_2로 퍼징하였다. 이 반응물을 90℃까지 가열시키고, 45분 동안 교반하였다. 물을 서서히 첨가하여 반응을 정지시키고, 2상 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 10-40% EtOAc)으로 정제시켜 tert-부틸 ((시스)-3-메틸-3-((3-메틸-6-(1-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 백색 고체로서 제공하였다(354mg, 수율: 95%). ESI-MS (M+H)$^+$: 467.0 .

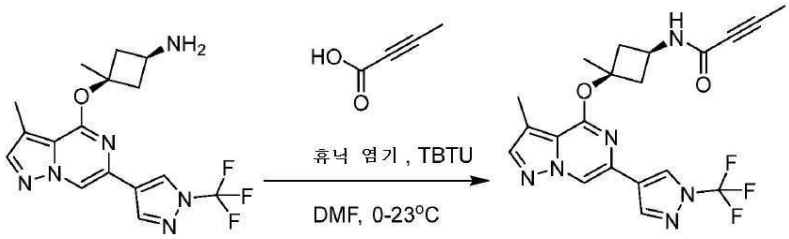
[1788] *5. 시스-3-메틸-3-((3-메틸-6-(1-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*



[1789]

[1790] TFA(0.1㎖, 1.31mmol)를 빙수욕에서 냉각된 HFIPA(2.1㎖) 중의 tert-부틸 ((시스)-3-메틸-3-((3-메틸-6-(1-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(191mg, 409μmol)의 용액에 적가하고, 그 다음 이 반응물을 RT까지 가온시키고, 3.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압하에서 증발시켜 시스-3-메틸-3-((3-메틸-6-(1-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트를 무색 필름(200mg)으로서 제공하였고, 이것을 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 367.1.

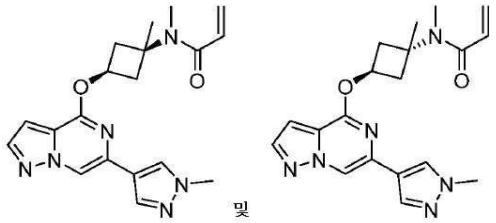
[1791] *6. N-시스-3-메틸-3-((3-메틸-6-(1-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아마이드의 합성*



[1792]

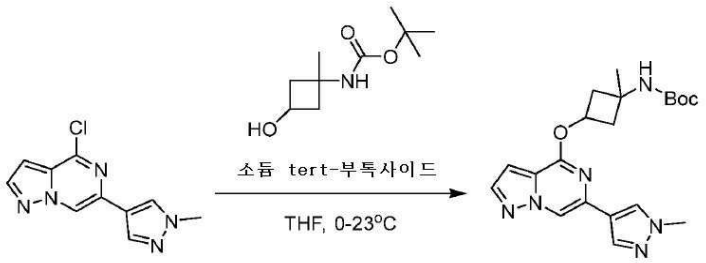
[1793] 휴닉 염기(0.4㎖, 2.3mmol) 및 TBTU(160mg, 0.5mmol)를 빙욕에서 냉각된 무수 DMF(1.5㎖) 중의 시스-3-메틸-3-((3-메틸-6-(1-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트(100mg, 273μmol) 및 부트-2-인오산(49mg, 578μmol)의 용액에 주의 깊게 첨가하고, 이 반응물을 RT까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 희석시키고, 그 다음 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 10-60% EtOAc)으로 정제시켰다. 생성물을 80㎖/분의 유량으로 역상 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎜, 50㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5-75% B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)구배로 다시 정제시켜, N-시스-3-메틸-3-((3-메틸-6-(1-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아마이드를 백색 고체로서 제공하였다(24.3mg, 수율: 20%). ESI-MS $(M+H)^+$: 433.1. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.87 (s, 1H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 2.82 (ddd, J=2.4, 7.3, 9.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 4H), 2.38-2.35 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

[1794] **실시예 158 및 159**: 시스 N-메틸-N-(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드 및 트랜스 N-메틸-N-(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드.



[1795]

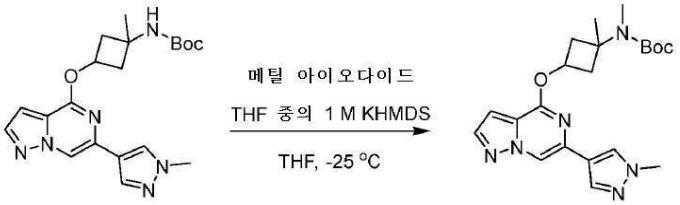
[1796] *1. tert-부틸 메틸(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[1797]

[1798] NaOtBu(311mg, 3.24mmol)를 무수 THF(3㎖) 중의 tert-부틸 N-(3-하이드록시-1-메틸-사이클로부틸)카바메이트(355mg, 1.76mmol)의 얼음 냉각된 용액에 나누어 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 341mg, 1.46mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, 1.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응을 정지시키고, 그 다음 2상 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 30-85% EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 메틸(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 백색 고체로서 제공하였다(467mg, 수율: 80%). ESI-MS $(M+H)^+$: 399.2.

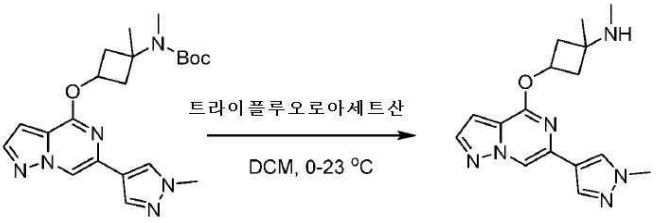
[1799] *2. tert-부틸 메틸(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[1800]

[1801] N_2 하에서 KHDMS, THF 중의 1M(1 M, 1.8㎖)을 -25℃까지 냉각된 무수 THF(4㎖) 중의 tert-부틸 메틸(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(236mg, 591㎛ol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드(0.08㎖, 1.29mmol)를 적가하고, 첨가 완결 시, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 물로 반응을 정지시키고, 2상 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 20-70% EtOAc)으로 정제시켜 tert-부틸 메틸(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 백색 발포체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 413.2.

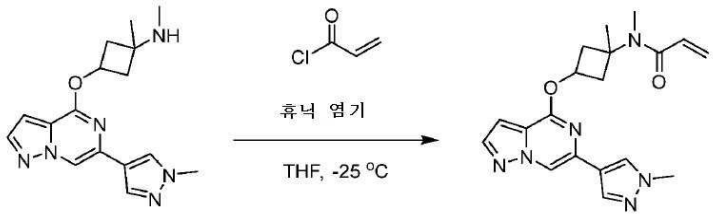
[1802] *3. N,1-다이메틸-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-사이클로부탄아민 트라이플루오로아세테이트의 합성*



[1803]

[1804] TFA(0.35㎖, 4.6mmol)를 빙수욕에서 냉각된 무수 DCM(2㎖) 중의 tert-부틸 메틸(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(215mg, 521㎛ol)의 용액에 첨가하고, 그 다음 이 반응물을 23℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압 하에서 증발시켜 N,1-다이메틸-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-사이클로부탄아민 트라이플루오로아세테이트를 무색 필름(221mg)으로서 제공하고, 이것을 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 313.1.

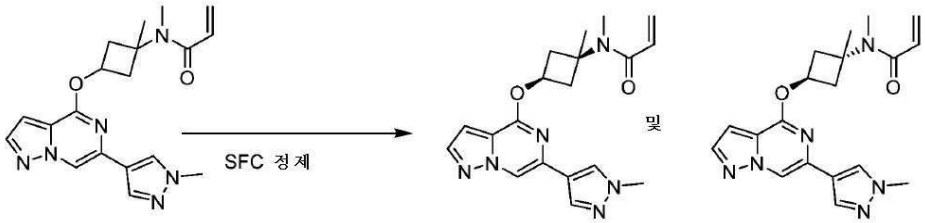
[1805] *4. N-메틸-N-(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



[1806]

[1807] 실시예 155, 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 N,1-다이메틸-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-사이클로부탄아민 트라이플루오로아세테이트 및 아크릴로일 클로라이드로부터 N-메틸-N-(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드를 무색 필름으로서 얻었다(124.4mg, 수율: 48%). ESI-MS $(M+H)^+$: 367.1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.76 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 6.91-6.80 (m, 1H), 6.73-6.35 (m, 1H), 6.09 (br t, J=14.0 Hz, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 5.45-5.20 (m, 1H), 3.89 (d, J=14.0 Hz, 3H), 2.98-2.79 (m, 5H), 2.49-2.22 (m, 2H), 1.57-1.38 (m, 3H).

[1808] *5. N-메틸-N-((시스)-1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드 및 N-메틸-N-((트랜스)-1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



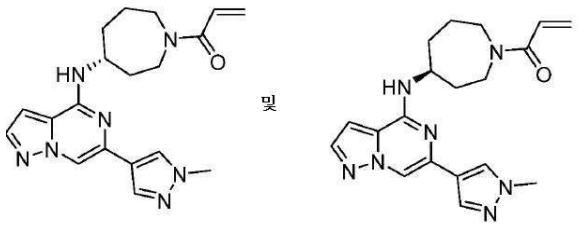
[1809]

[1810] N-메틸-N-(1-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드(124mg, 338㎛ol)를 카이럴 SFC 정제(Chiralpak IA 30×250㎜, 5㎜ 칼럼, CO_2에서 30% MeOH 사용, 유량: 100㎖/분; ABPR 120bar; MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 정제시키고 농축 건조시키고 그 다음 동결건조시켜 하기 화합물을 제공하였다:

[1811] **실시예 158**: 백색 고체로서의 제1 용리 피크, Rf=3.87분(44mg, 수율: 34%). ESI-MS $(M+H)^+$: 367.1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.71-6.41 (m, 1H), 6.07 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 5.63 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.32-5.19 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96-2.79 (m, 5H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.36 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 1.57-1.40 (m, 3H).

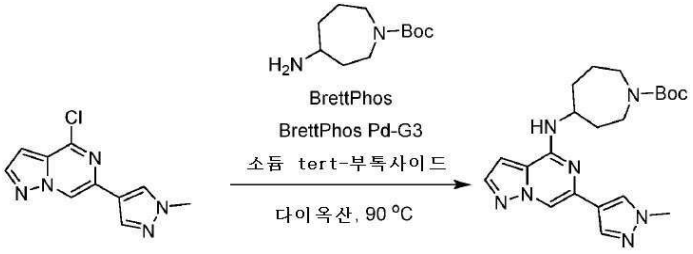
[1812] **실시예 159**: 및 무색 필름으로서의 제2 용리 피크 Rf=3.99분(44mg, 수율: 34%). ESI-MS $(M+H)^+$: 367.1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.89 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.11 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 5.65 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 3.93-3.83 (m, 3H), 3.05-2.82 (m, 5H), 2.38-2.24 (m, 2H), 1.50 (br s, 3H).

[1813] **실시예 160 및 161**: (R) 및 (S)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[1814]

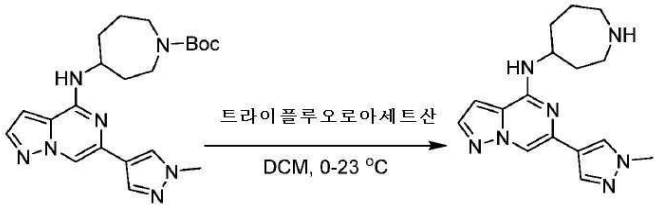
[1815] *1. tert-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)아제판-1-카복실레이트의 합성*



[1816]

[1817] 다이옥산(2㎖) 중의 tert-부틸 4-아미노아제판-1-카복실레이트(407㎎, 1.9㎜ol), 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 236㎎, 1.01㎜ol), BrettPhos(79㎎, 148㎛ol), BrettPhos Pd G3(132㎎, 145㎛ol) 및 NaOtBu(327㎎, 3.4㎜ol)의 혼합물을 탈기시키고, N_2(3x)를 다시 충전시켰다. 반응 혼합물을 90℃까지 가열시키고, 2시간 동안 교반하였다. 물로 반응을 정지시키고, 그 다음 2상 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 30-100% EtOAc)으로 정제시켜 tert-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)아제판-1-카복실레이트를 백색 고체로서 제공하였다(408㎎, 수율: 98% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 412.2.

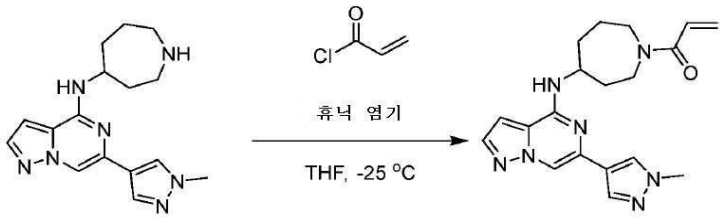
[1818] *2. N-(아제판-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민 트라이플루오로아세테이트의 합성*



[1819]

[1820] 실시예 158에 기재된 절차에 따라서 tert-부틸 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)아제판-1-카복실레이트로부터 N-(아제판-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민 트라이플루오로아세테이트를 황색 필름으로서 얻었다(177㎎, 정량적 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 312.1.

[1821] *3. 1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

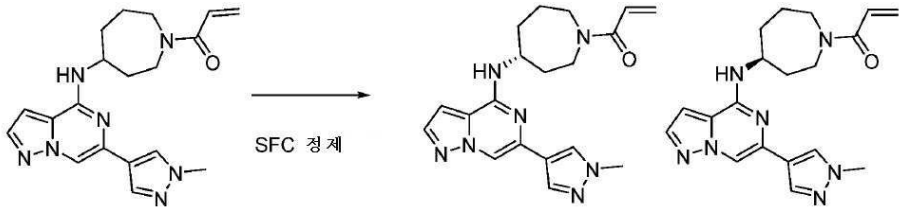


[1822]

[1823] 실시예 142, 단계 3에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 N-(아제판-4-일)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-아민 트라이플루오로아세테이트 및 아크릴로일 클로라이드로부터 1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온을 황색 고체로서 얻었다(100㎎, 44% 수

율). ESI-MS (M+H)$^+$: 366.1.

[1824] *4. (R) 또는 (S)-1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



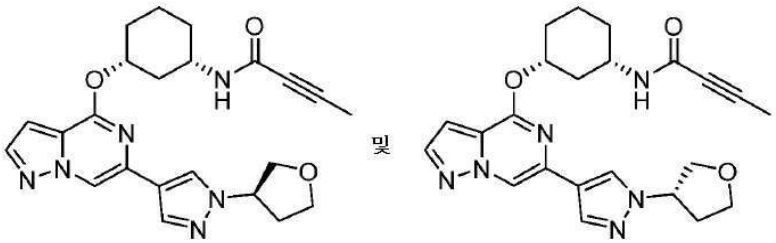
[1825]

[1826] 1-(4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)아미노)아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온(70mg, 190μmol)을 SFC(Chiralpak IG 30×250mm, CO_2에서 45% IPA를 사용하는 칼럼, 유량: 100mℓ/분; ABPR 120bar; MBPR 60psi, 칼럼 온도 40℃)로 정제시키고, 농축 건조시켜 하기 화합물을 제공하였다:

[1827] **실시예 160**: 무색 필름으로서의 피크 1, Rf=6.97분(31.7mg, 수율: 43%). ESI-MS (M+H)$^+$: 366.2. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.27 (s, 1H), 8.13-8.04 (m, 1H), 7.91 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.83 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J=7.6, 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.24-6.14 (m, 1H), 5.70 (ddd, J=3.1, 4.7, 10.5 Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.51 (m, 4H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 1H).

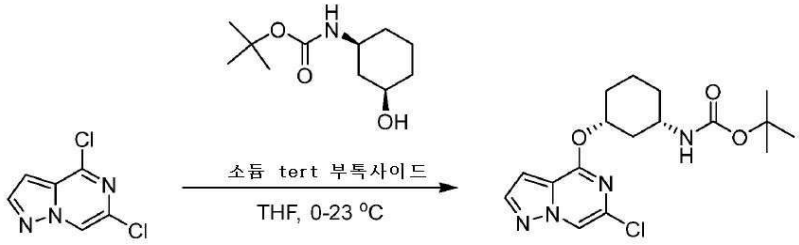
[1828] **실시예 161**: 및 무색 필름으로서의 피크 2, Rf=8.35분(32.2mg, 수율: 44% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 366.2. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) d = 8.27 (s, 1H), 8.12-8.04 (m, 1H), 7.91 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.83 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.83 (ddd, J=7.6, 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.24-6.13 (m, 1H), 5.74-5.66 (m, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.47 (m, 4H), 2.26-2.12 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H).

[1829] **실시예 162 및 163**: N-((1S,3R)-3-((6-(1-((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드 및 N-((1S,3R)-3-((6-(1-((S)-테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드



[1830]

[1831] *1. tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트의 합성*

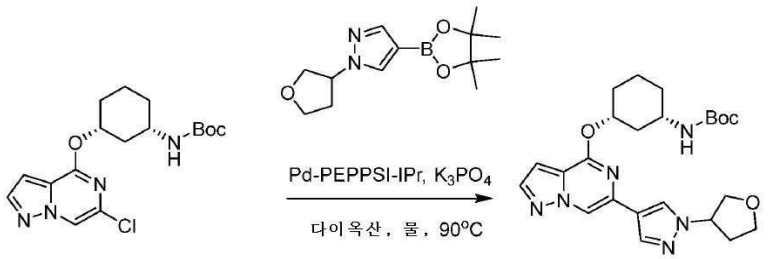


[1832]

[1833] 무수 THF(4mℓ) 중의 tert-부틸 N-((1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실)카바메이트(239mg, 1.11mmol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 NaOtBu (155mg, 1.62mmol)를 나누어 첨가하였다. 10분 후, 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(191mg, 1.02mmol)을 나누어 첨가하고, 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 물로 반응을 정지시키고, 그 다음 2상 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수

Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 5-30% EtOAc)에서 정제시켜 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트를 왁스 같은 백색 고체로서 제공하였다(360mg, 수율: 96%). ESI-MS $(M+H)^+$: 367.1.

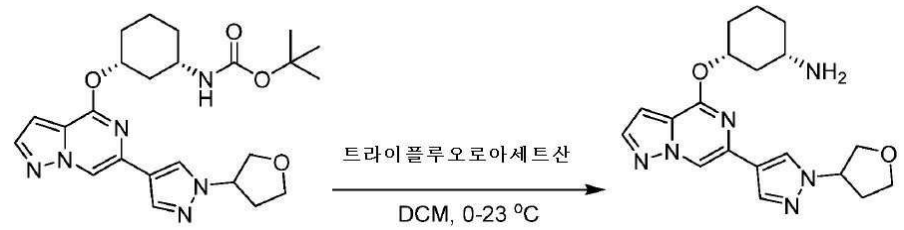
[1834] *2. tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트의 합성*



[1835]

[1836] 실시예 157, 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차에 따라서 1-테트라하이드로퓨란-3-일-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸 및 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트로부터 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트를 무색 필름으로서 얻었다(444mg, 수율: 97%). ESI-MS $(M+H)^+$: 469.2. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.76 (s, 1H), 8.33 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.90 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.28 (br t, J=10.7 Hz, 1H), 5.08 (tt, J=3.7, 6.9 Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.52-1.35 (m, 12H), 1.22-1.13 (m, 1H).

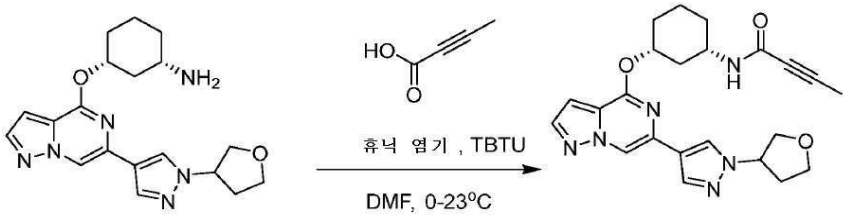
[1837] *3. (1S,3R)-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 트라이플루오로아세테이트의 합성*



[1838]

[1839] 실시예 158, 단계 3에 기재된 절차에 따라서 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트로부터 (1S,3R)-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 트라이플루오로아세테이트를 무색 필름으로서 얻었다(209mg, 수율: 정량적). ESI-MS $(M+H)^+$: 369.4.

[1840] *4. N-((1S,3R)-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드의 합성*

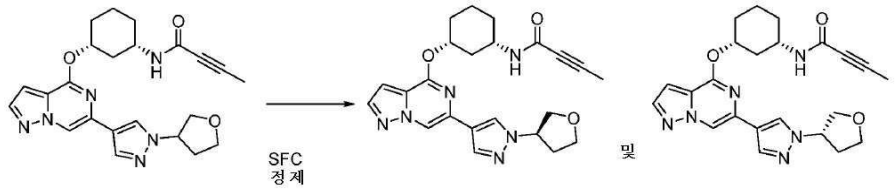


[1841]

[1842] 무수 DMF(2mℓ) 중의 (1S,3R)-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 트라이플루오로아세테이트(100mg, 271μmol) 및 부트-2-인오산(46mg, 550μmol)의 용액을 빙욕에서 냉각시

키고, 그 다음 휴닉 염기(0.59㎖, 3.39mmol) 및 TBTU(156mg, 486㎛ol)를 첨가하였다. 이 반응물을 23℃까지 가온시키고, 18시간 동안 교반하고, 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 희석시켰다. 혼합물을 DCM(3x)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 25-70% 3:1 EtOAc:EtOH)으로 정제시켜 N-((1S,3R)-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드를 암황색 고체로서 제공하였다(72mg, 수율: 61%). ESI-MS $(M+H)^+$: 435.1.

[1843] *5. N-((1S,3R)-3-((6-(1-((R)-테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드 및 N-((1S,3R)-3-((6-(1-((S)-테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드의 합성*



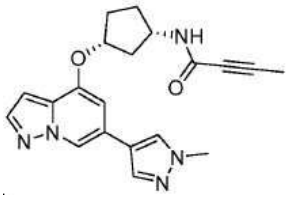
[1844]

[1845] N-((1S,3R)-3-((6-(1-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드(70mg, 161㎛ol)를 Chiralpak IG 상의 SFC(30×250㎜, 5㎜ 칼럼, CO_2에서 50% MeOH 사용, 유량: 100㎖/분; ABPR 120bar; MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 정제시키고 농축 건조시키고 그 다음 동결건조시켜 하기 화합물을 제공하였다:

[1846] **실시예 162**: 백색 고체로서의 제1 용리 피크, Rf=4.98분(22mg, 수율: 30%). ESI-MS $(M+H)^+$: 435.1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.76 (s, 1H), 8.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 3H), 1.25-1.17 (m, 1H).

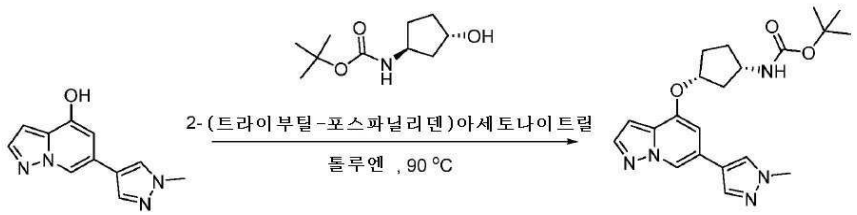
[1847] **실시예 163**: 및 백색 고체로서의 제2 용리 피크, Rf=5.51분(22mg, 수율: 30%). ESI-MS $(M+H)^+$: 435.1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.76 (s, 1H), 8.55 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.81 (br d, J=1.8 Hz, 1H), 5.33-5.30 (m, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.01 (br dd, J=6.1, 9.8 Hz, 2H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.14 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 3H), 1.22 (br d, J=3.7 Hz, 1H).

[1848] **실시예 164**: N-[(1S,3R)-3-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일]옥시사이클로펜틸]부트-2-인아마이드



[1849]

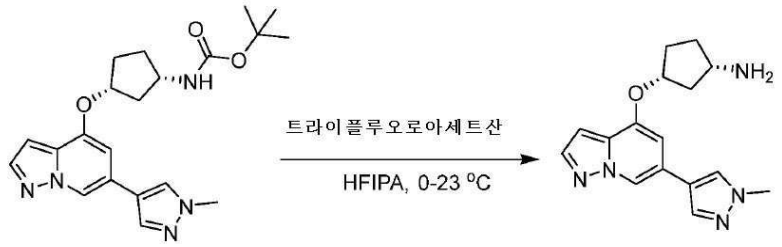
[1850] *1. tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트의 합성*



[1851]

[1852] 무수 톨루엔(3.5㎖) 중의 6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-올(222㎎, 1.04㎜ol) 및 tert-부틸 ((1S,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트(273㎎, 1.35㎜ol)를 함유하는 바이알을 탈기시키고, N_2를 다시 충전시키고, 그 다음 2-(트라이부틸-포스판일리덴)아세토나이트릴(0.4㎖, 1.53㎜ol)을 적가하였다. 이 반응물을 90℃까지 가열시키고, 6시간 동안 교반하고, RT까지 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 흑색 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 15-90% EtOAc)으로 정제시켜 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트를 진갈색 발포체로서 제공하였다(360㎎, 수율: 87%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.94 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

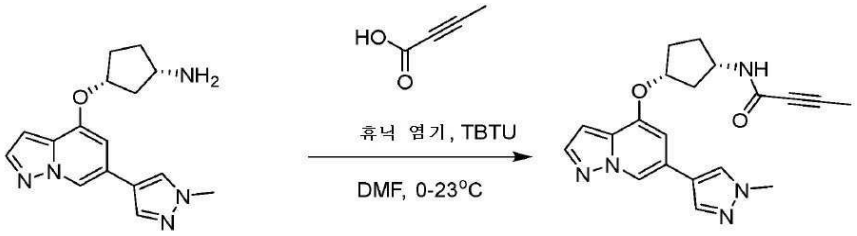
[1853] *2. (1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트의 합성*



[1854]

[1855] HFIPA(3㎖) 중의 tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(172㎎, 434㎛ol)를 함유하는 바이알을 빙수욕에서 냉각시키고, TFA(0.11㎖, 1.44㎜ol)를 적가하고, 이 반응물을 23℃에서 90분 동안 교반하였다. 이 반응물을 감압 하에서 농축시켜 (1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트를 갈색 필름(178㎎, 수율: 100%)으로서 제공하였고, 이것을 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 298.1.

[1856] *3. N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)사이클로펜틸)부트-2-인아마이드의 합성*

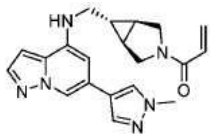


[1857]

[1858] 무수 DMF(1㎖) 중의 (1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)사이클로펜탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트(90㎎, 0.303㎜ol) 및 부트-2-인오산(53㎎, 0.626㎜ol)을 함유하는 바이알을 빙욕에서 냉각시키고, 그 다음 휴닉 염기(0.43㎖, 2.47㎜ol) 및 TBTU(251㎎, 0.780㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 45분 동안 교반하였다. 불균질 이 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 희석시키고, 혼합물을 DCM(3x)으로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 80㎖/분의 유량으로 분취용 HPLC(Waters XSelect CSH C18, 5㎛, 50㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5-75% B(0.2% NH_4OH 최종 v/v % 개질제)구배)로 정제시켜 N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)옥시)사이클로펜틸)부트-2-인아마이드를 무색 필름으로서 얻었다(42㎎, 36% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 364.2. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.63 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 8.61-8.59 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 5H), 1.75-1.65 (m, 2H).

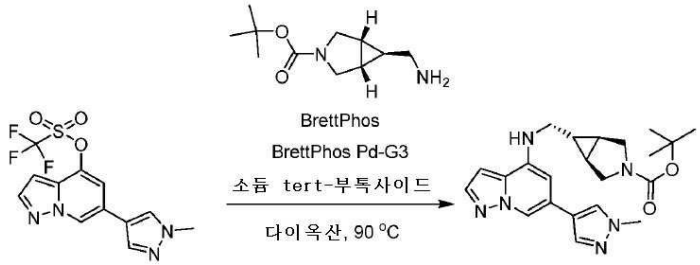
[1859] **실시예 165**: 1-((1R,5S,6s)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)메틸)-3-아자

바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로프-2-엔-1-온



[1860]

[1861] *1. tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트의 합성*



[1862]

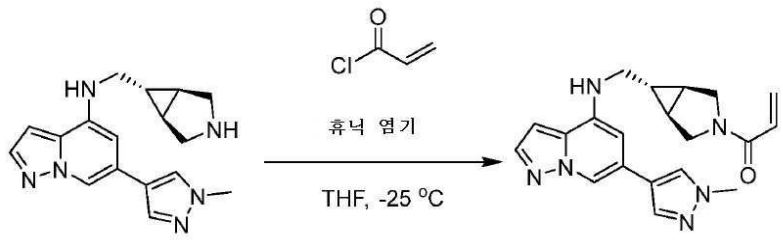
[1863] 실시예 154에 기재된 절차에 따라서 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(아미노메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트 및 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일 트라이플루오로메탄설포네이트로부터 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트를 백색 고체로서 얻었다(52㎎, 36% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 409.2.

[1864] *2. N-(((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-아민 트라이플루오로아세테이트의 합성*

[1865]

[1866] 실시예 158에 기재된 절차에 따라서 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실레이트로부터 N-(((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-아민 트라이플루오로아세테이트를 밝은 황색 필름으로서 얻었다(53㎎, 정량적 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 309.2.

[1867] *3. 1-((1R,5S,6s)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

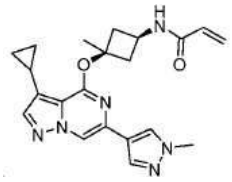


[1868]

[1869] 무수 THF(1㎖) 중의 N-(((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메틸)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-아민 트라이플루오로아세테이트(53㎎, 172㎛ol)를 함유하는 바이알에 휴닉 염기(0.5㎖, 2.87㎜ol)를 -25℃에서 적가하였다. 5분 후, 아크릴로일 클로라이드(17㎖, 209㎛ol)를 적가하고, 이 반응물을 3분 동안 교반하였다. 1M NaOH(aq)로 반응을 정지시키고, 혼합물을 23℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 2상 혼합물을 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 25-90% 3:1 EtOAc:EtOH)으로 정제시켜 1-((1R,5S,6s)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-4-일)아미노)메틸)-3-아자바이사

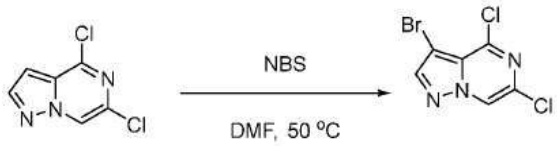
이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로프-2-엔-1-온을 무색 필름응로서 제공하였다(11㎎, 수율: 19%). ESI-MS (M+H)$^+$: 363.1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=10.4, 16.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.09 (dd, J=2.4, 17.1 Hz, 1H), 5.66-5.60 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H).

[1870] **실시예 166**: N-((시스)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)아크릴아마이드



[1871]

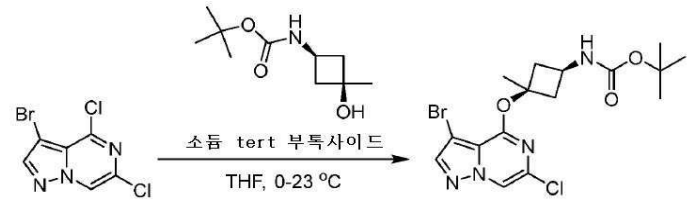
[1872] *1. 3-브로모-4,6-다이클로로-피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[1873]

[1874] 무수 DMF(15㎖) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(2.0g, 10.7mmol)을 함유하는 플라스크를 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 NBS(3.0g, 17.1mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 50℃까지 가열시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 23℃까지 냉각시키고, 1M 수성 소듐 티오설페이트 용액으로 희석시키고, EtOAc(3x)로 추출하고, 합한 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 5-20% EtOAc)으로 정제시켜 백색 고체를 제공하였다. 이것을 헵탄에 현탁시키고, 그 다음 40℃까지 가열시키고, 20분 동안 교반하고, 그 다음 혼합물을 여과하여 3-브로모-4,6-다이클로로-피라졸로[1,5-a]피라진(1.78g, 수율: 62%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 9.33-9.30 (m, 1H), 8.45 (s, 1H).

[1875] *2. tert-부틸 ((시스)-3-((3-브로모-6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트의 합성*

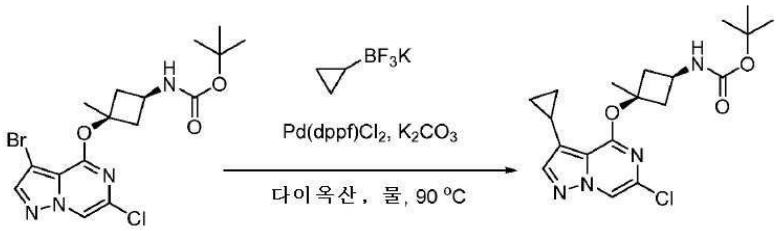


[1876]

[1877] 무수 THF(10㎖) 중의 시스 tert-부틸 N-(3-하이드록시-3-메틸-사이클로부틸)카바메이트(820㎎, 4.07mmol)를 함유하는 플라스크를 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 NaOtBu(637㎎, 6.63mmol)를 나누어 첨가하고, 혼합물 15분 동안 교반하였다. 3-브로모-4,6-다이클로로-피라졸로[1,5-a]피라진(1.02g, 3.82mmol)을 나누어 첨가하고, 혼합물을 23℃까지 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. 물로 반응을 정지시키고, 그 다음 2상 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 0-25% EtOAc)으로 정제시켜 tert-부틸 ((시스)-3-((3-브로모-6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트를 백색 고체로서 제공하였다(1.34g, 수율: 81%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.22 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

[1878] *3. tert-부틸 ((시스)-3-((6-클로로-3-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카*

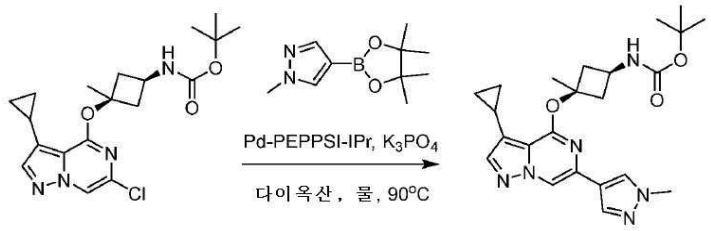
바메이트의 합성



[1879]

[1880] 다이옥산(4㎖) 및 물(0.4㎖) 중의 tert-부틸 ((시스)-3-((3-브로모-6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(406㎎, 941㎛ol), 포타슘 사이클로프로필트라이플루오로보레이트(300㎎, 2.03mmol), Pd(dppf)Cl_2:CH_2Cl_2(161㎎, 197㎛ol) 및 K_2CO_3(389㎎, 2.81mmol)를 함유하는 바이알을 탈기시키고, N_2(3x)를 다시 채웠다. 불균질 반응 혼합물을 90℃까지 가열시키고, 3시간 동안 교반하고, 그 다음 RT까지 냉각시켰다. 혼합물을 물과 EtOAc 사이에 분배시키고, 층을 분리시키고, 수성상을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 그 다음 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼(헵탄 중 5-20% EtOAc)으로 정제시켜 tert-부틸 ((시스)-3-((6-클로로-3-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트를 무색 필름으로서 제공하였다(97㎎, 수율: 26%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.52 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 3.79 (sxt, J=7.8 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J=2.7, 7.5, 9.9 Hz, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.00-0.96 (m, 2H), 0.73-0.70 (m, 2H).

[1881] *4. tert-부틸 ((시스)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[1882]

[1883] 실시예 157, 단계 4에 기재된 절차에 따라서 tert-부틸 ((시스)-3-((6-클로로-3-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로부터 tert-부틸 ((시스)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트를 백색 고체로서 얻었다(102㎎, 94%). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.22 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87-3.80 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 2H).

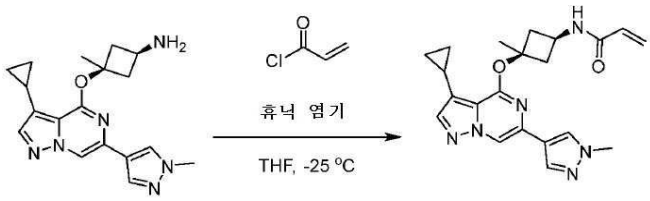
[1884] *5. (시스)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부탄-1-아민의 합성*

[1885]

[1886] 실시예 164, 단계 2에 기재된 절차에 따라서 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트로부터 (시스)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이

트를 정량적 수율로 무색 필름으로서 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 339.1.

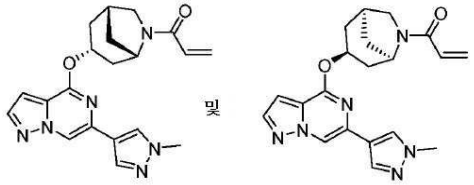
[1887] *5. N-((시스)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



[1888]

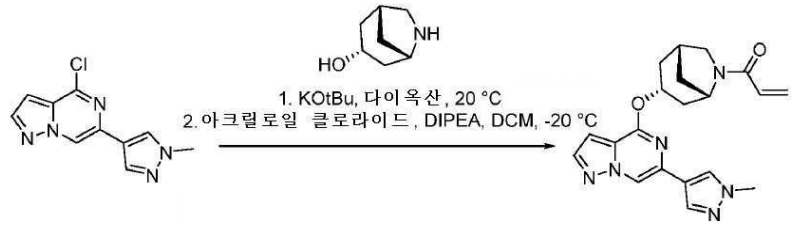
[1889] 실시예 165, 단계 3에 기재된 절차에 따라서 (시스)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트 및 아크릴로일 클로라이드로부터 N-((시스)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)아크릴아마이드를 얻었다(68mg, 72% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 393.1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.17-6.05 (m, 2H), 5.59 (dd, J=2.7, 9.5 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.86 (ddd, J=2.7, 7.5, 9.9 Hz, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

[1890] **실시예 167 및 168**: 1-((1R,3R,5S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1S,3S,5R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온



[1891]

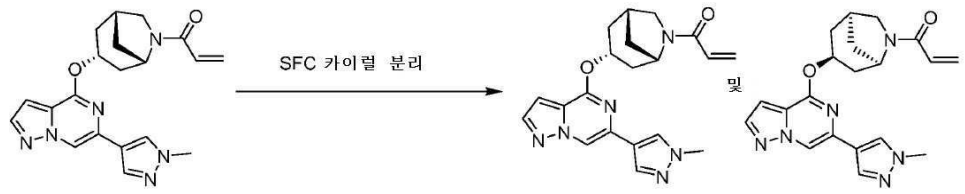
[1892] *1. 1-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[1893]

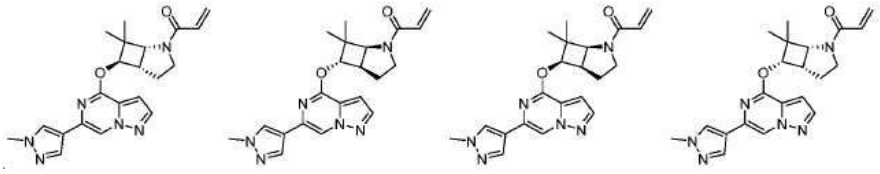
[1894] 다이옥산(1.50㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 200mg, 856㎛ol) 및 6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-올(120mg, 944㎛ol)의 용액에 KOtBu(1M, 1㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물 DCM(1.50㎖) 및 DIPEA(332mg, 2.57mmol)로 처리하였다. 이 혼합물을 5분 동안 교반하고, -20℃까지 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드(77.5mg, 856㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 10분 동안 교반하였다. 냉각된 반응에 $NaHCO_3$(10㎖)를 첨가하고, 격렬하게 혼합물을 RT까지 가온시켰다. 상을 분리시키고, 수성층을 DCM(2×10㎖)으로 추출하고, 합한 유기층을 농축 건조시켰다. 조물질 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH)로 정제시켜 1-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온(50mg, 14% 수율)을 제공하였다. LCMS m/z = 379.3 (M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.66 (m, 1 H) 1.74-1.90 (m, 3 H) 2.21-2.38 (m, 1 H) 2.60-3.07 (m, 2 H) 3.38-3.60 (m, 1 H) 3.62-3.70 (m, 1 H) 3.88 (d, *J*=11.60 Hz, 3 H) 4.34-4.54 (m, 1 H) 5.31-5.44 (m, 1 H) 5.76 (ddd, *J*=10.22, 5.95, 2.75 Hz, 1 H) 6.32 (ddd, *J*=16.48, 8.55, 2.44 Hz, 1 H) 6.61-6.82 (m, 2 H) 7.86-8.12 (m, 3 H) 8.70-8.78 (m, 1 H).

[1895] *2. 1-((1R,3R,5S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1S,3S,5R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온의 단리*

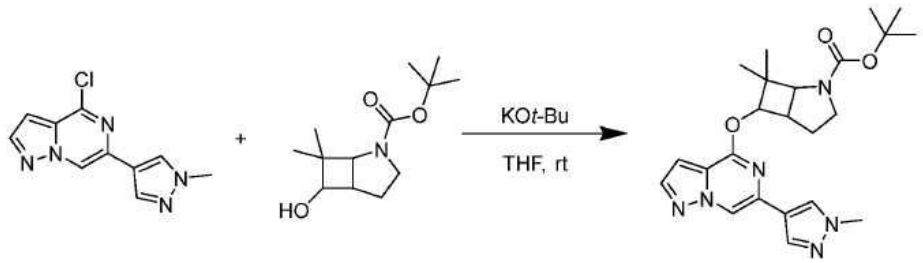
[1896] 

[1897] 50mg의 라세미체 물질을 카이럴 SFC 정제(CHIRALPAK IB 30×250㎜, 5um, CO_2에서 20% EtOH, 유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분할시켜 2개의 생성물을 제1 용리 피크**(실시예 167)**로서, 피크 1(20.9mg, 41%) 및 제2 용리 피크**(실시예 168)**, 피크 2(21.6mg, 41.2%)로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 379.3

[1898] **실시예 169, 170 171 및 172**. 1-((1R,5S,6R)-7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온, 1-((1S,5R,6S)-7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온, 1-((1S,5R,6R)-7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1R,5S,6S)-7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온

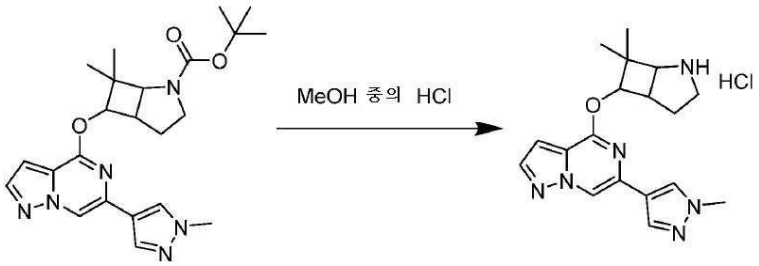
[1899] 

[1900] *1. tert-부틸 7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트의 합성*

[1901] 

[1902] THF(2㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 310mg, 1.33mmol) 및 tert-부틸 6-하이드록시-7,7-다이메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(320mg, 1.33mmol)의 용액에 KOtBu(1 M, 2.50㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 1시간 동안 첨가하였다. 이 반응물을 MTBE (5㎖)로 희석시키고, $NaHCO_3$(5㎖)로 세척하였다. 수성층을 MTBE(10㎖)로 추출하고, 합한 유기층을 농축 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 정제시켜 tert-부틸 7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트를 정량적 수율로 제공하였다. LCMS m/z = 439.2 (M+H)+.

[1903] *2. 4-((7,7-다이메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[1904]

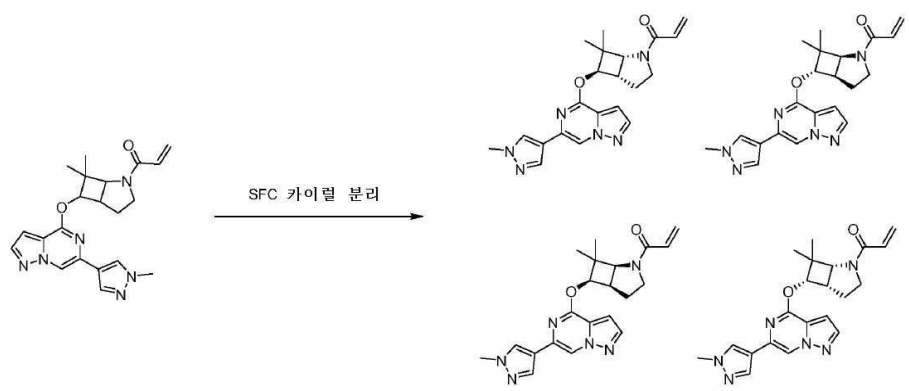
[1905] tert-부틸 7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(648mg, 1.48mmol)에 HCl(MeOH 중의 1.25M, 8.9mℓ)을 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 교반하고, 그 다음 감압 하에서 증발시켜 4-((7,7-다이메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진, 조물질을 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 339.2.

[1906] *3. 1-(7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

[1907]

[1908] 4-((7,7-다이메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진을 DCM(10mℓ) 및 TEA(787mg, 7.78mmol)로 처리하였다. 이 혼합물을 10분 동안 교반하고, 그 다음 -10℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(141mg, 1.56mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하고, 그 다음 $NaHCO_3$(10mℓ)를 첨가하여 반응을 정지시키고, 혼합물을 RT까지 가온시켰다. 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(10mℓ)로 추출하고, 합한 유기층을 농축 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 정제시켜 425mg(69% 수율)의 1-(7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온을 제공하였다. LCMS m/z = 393.1(M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75 (d, *J*=10.38 Hz, 3 H) 1.13-1.21 (m, 1 H) 1.44 (d, *J*=10.99 Hz, 3 H) 1.80-1.98 (m, 1 H) 2.02-2.19 (m, 1 H) 3.45-3.60 (m, 1 H) 3.64-3.79 (m, 1 H) 3.87-3.91 (m, 3 H) 4.08-4.21 (m, 1 H) 5.10-5.23 (m, 1 H) 5.64-5.75 (m, 1 H) 6.10-6.35 (m, 1 H) 6.40-6.81 (m, 1 H) 6.90-6.93 (m, 1 H) 7.98-8.01 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.74-8.83 (m, 1 H).

[1909] *4. 1-(7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온의 분리*



[입체화학은 임의로 배정함]

[1910]

[1911] 1-(7,7-다이메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온(450mg)을 카이럴 SFC 정제(RegisPack 3×25cm, 45% MeOH:MeCN 1:3, CO_2, 유량: 90g/분, ABPR 100bar, 칼럼 온도 25℃)로 분할시켜 하기를 제공하였다:

[1912] **실시예 169**: 제1 용리 거울상이성질체(E1) 피크 1(17mg, 3.92%). LCMS m/z = 393.1(M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01-1.08 (m, 3 H) 1.12-1.19 (m, 3 H) 1.74-1.96 (m, 1 H) 2.07-2.19 (m, 1 H) 3.35-3.42 (m, 1 H) 3.44-3.78 (m, 1 H) 3.83-3.93 (m, 3 H) 4.11-4.23 (m, 2 H) 4.91-5.04 (m, 1 H) 5.64-5.78 (m, 1 H) 6.09-6.24 (m, 1 H) 6.44-6.79 (m, 1 H) 6.87 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.97-8.02 (m, 1 H) 8.02-8.07 (m, 1 H) 8.13-8.17 (m, 1 H) 8.75-8.81 (m, 1 H).

[1913] **실시예 170**: 제2 용리 거울상이성질체, (E2) 피크 2(12mg, 2.77%). LCMS m/z = 393.1(M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0.99-1.08 (m, 3 H) 1.12-1.19 (m, 3 H) 1.74-1.95 (m, 1 H) 2.05-2.15 (m, 1 H) 3.35-3.40 (m, 1 H) 3.45-3.79 (m, 1 H) 3.84-3.93 (m, 3 H) 4.10-4.23 (m, 2 H) 4.93-5.05 (m, 1 H) 5.66-5.74 (m, 1 H) 6.12-6.24 (m, 1 H) 6.44-6.79 (m, 1 H) 6.84-6.90 (m, 1 H) 7.96-8.01 (m, 1 H) 8.02-8.07 (m, 1 H) 8.12-8.17 (m, 1 H) 8.74-8.80 (m, 1 H).

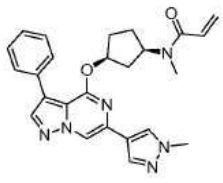
[1914] 및 생성물의 혼합물로서의 제3 및 제4 용리 거울상이성질체. 이것을 카이럴 SFC 정제((RegisPack 3x25 cm, 40% i-PrOH:헥산 1:1,CO_2, 유량: 80g/분, ABPR 100bar, 칼럼 온도 25℃)로 추가로 분할시켜 하기를 제공하였다:

[1915] **실시예 171**: 제3 용리 거울상이성질체, (E3) 피크 3(74mg, 17.1%). LCMS m/z = 393.1(M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75 (d, *J*=10.38 Hz, 3 H) 1.44 (d, *J*=10.99 Hz, 3 H) 1.78-1.99 (m, 1 H) 2.01-2.18 (m, 1 H) 3.45-3.58 (m, 1 H) 3.64-3.77 (m, 1 H) 3.87-3.94 (m, 4 H) 4.08-4.16 (m, 1 H) 5.12-5.21 (m, 1 H) 5.65-5.72 (m, 1 H) 6.10-6.21 (m, 1 H) 6.41-6.72 (m, 1 H) 6.87-6.94 (m, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.03-8.06 (m, 1 H) 8.17 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 8.77 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H).

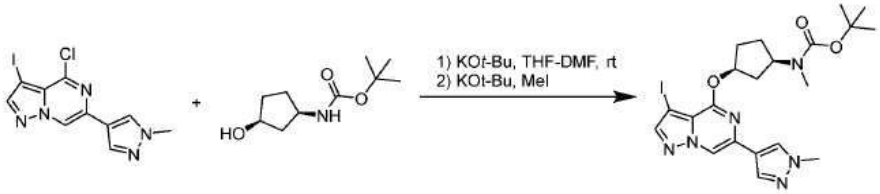
[1916] **실시예 172**: 및 제4 용리 거울상이성질체(78mg, 17.9%). LCMS m/z = 393.1(M+H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75 (d, *J*=10.38 Hz, 3 H) 1.41-1.47 (m, 3 H) 1.80-1.99 (m, 1 H) 2.01-2.17 (m, 1 H) 3.46-3.58 (m, 1 H) 3.64-3.78 (m, 1 H) 3.86-3.95 (m, 4 H) 4.06-4.17 (m, 1 H) 5.11-5.22 (m, 1 H) 5.64-5.73 (m, 1 H) 6.10-6.21 (m, 1 H) 6.41-6.72 (m, 1 H) 6.91 (dd, *J*=3.66, 2.44 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.03-8.06 (m, 1 H) 8.17 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H) 8.74-8.80 (m, 1 H).

[1917] 각각의 샘플을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH)로 다시 정제시켰다.

[1918] **실시예 173**: N-메틸-N-((1R,3S)-3-(6-(1-메틸피라졸-4-일)-3-페닐-피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시사이클로펜틸)프로프-2-엔아마이드

[1919] 

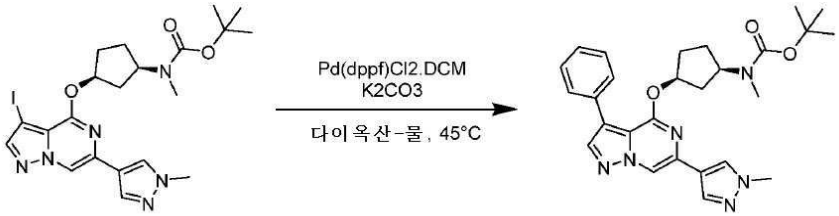
[1920] *1. tert-부틸 ((1R,3S)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)(메틸)카바메이트의 합성*

[1921] 

[1922] THF(3mℓ) 및 DMF(3mℓ) 중의 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(단계 1, 실시예 59, 425mg, 1.18mmol) 및 tert-부틸 N-((1R,3S)-3-하이드록시사이클로펜틸)카바메이트(238mg, 1.18mmol)의 용액

에 KOtBu(1M, 1.27㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 30분 동안 교반하였다. 아이오도메탄(503㎎, 3.55㎜ol) 및 KOtBu(1 M, 2.36㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 30분 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 적은 부피로 농축시키고, 그 다음 물(10㎖)로 희석시키고, MTBE (3×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 그 다음 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 헵탄 중 50% EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 ((1R,3S)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)(메틸)카바메이트(430㎎, 68% 수율)를 제공하였다. LCMS m/z = 539.0 (M+H)+.

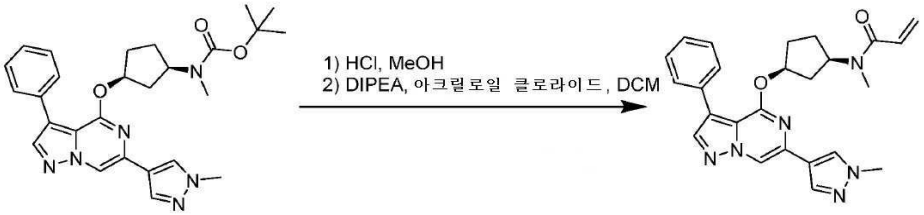
[1923] *2. tert-부틸 메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-페닐피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트의 합성*



[1924]

[1925] 다이옥산(1㎖) 및 물(1㎖) 중의 tert-부틸 ((1R,3S)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)(메틸)카바메이트(50㎎, 93 μ㏖), 페닐보론산(15㎎, 123 μ㏖), K_2CO_3(50㎎, 362 μ㏖) 및 Pd(dppf)Cl_2:DCM(5㎎, 6.12 μ㏖)의 용액을 45℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$(10㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 정제시켜 tert-부틸 메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-페닐피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(30㎎, 66% 수율)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 427.2.

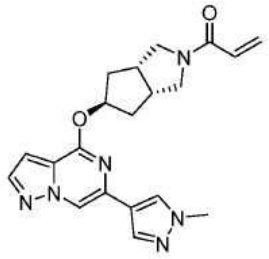
[1926] *3. N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-페닐피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드의 합성*



[1927]

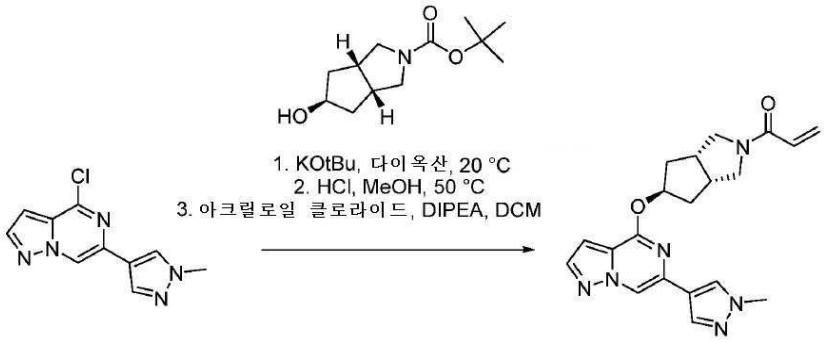
[1928] tert-부틸
메틸((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-페닐피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)카바메이트(30㎎, 61.4 μ㏖)에 HCl(MeOH 중의 1.25M, 3㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 30℃에서 밤새 정치시켰다. 이 반응물을 농축 건조시키고, EtOAc(5㎖)로 희석시키고, 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. DCM(3㎖) 및 DIPEA(42.4㎎, 328 μ㏖)를 첨가하고, 용액을 -20℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(5.94㎎, 66 μ㏖)를 첨가하고, 이 반응물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH)로 직접 정제시키고, 30㎖/분의 유량으로 Waters Sunfire Prep C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5 - 60% B의 구배(0.2% NH_4HCO_3 최종 v/v % 개질제)를 사용하여 분취용-HPLC로 다시 정제시켜 N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-페닐피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로펜틸)아크릴아마이드(16.2㎎, 52% 수율)를 제공하였다. LCMS m/z = 465.2 $(M+Na)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57-1.83 (m, 4 H) 1.93-2.02 (m, 2 H) 2.44-2.59 (d, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.47-5.06 (m, 1 H) 5.61-5.71 (m, 2 H) 6.05 (br t, *J*=16.18 Hz, 1 H) 6.56-6.88 (m, 1 H) 7.33-7.40 (m, 1 H) 7.43-7.47 (m, 2 H) 7.65-7.70 (m, 2 H) 8.02-8.07 (m, 1 H) 8.16-8.20 (m, 1 H) 8.22-8.26 (m, 1 H) 8.75-8.79 (m, 1 H).

[1929] **실시예 174**: 1-((3aR,5s,6aS)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)프로프-2-엔-1-온



[1930]

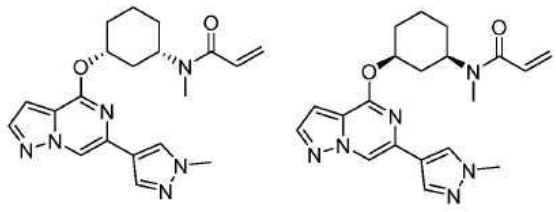
[1931] *1. 1-((3aR,5s,6aS)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[1932]

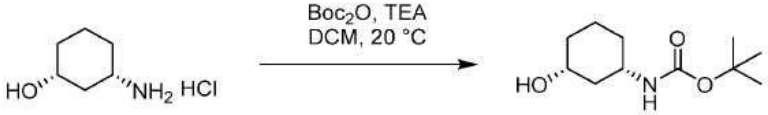
[1933] 다이옥산(3㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 100㎎, 428㎛ol) 및 tert-부틸 (3aS,6aR)-5-하이드록시-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실레이트(100㎎, 440㎛ol)의 용액에 KOtBu(1M, 500㎕)를 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 그 다음 HCl(1.25 M, 3.5㎖)을 첨가하고, 용액을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, EtOAc(10㎖)로 희석시키고, 농축시켜 백색 고체를 제공하였다. 이것을 DCM(5㎖) 및 DIPEA(166㎎, 1.28㎜ol)로 처리하고, 그 다음 교반하면서 -20℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(39㎎, 428㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 5분 동안 교반하였다. 조물질 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH로)로 직접 정제시켜 1-((3aR,5s,6aS)-5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)헥사하이드로사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)프로프-2-엔-1-온(155㎎, 96% 수율)을 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 379.1. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.73 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=16.5, 10.4 Hz, 1H), 6.14 (dd, J=17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.77 (dt, J=6.0, 2.8 Hz, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 1H), 2.86 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 2H)

[1934] **실시예 175 및 176**: N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드 및 N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드



[1935]

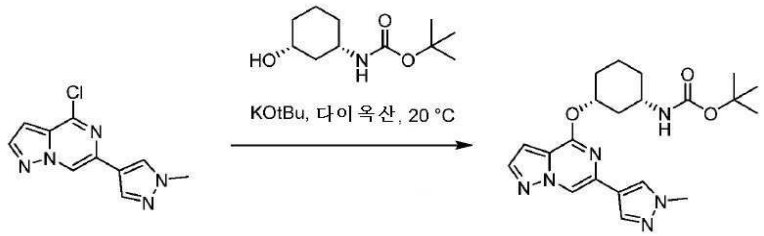
[1936] *1. rac-tert-부틸 ((1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실)카바메이트의 합성*



[1937]

[1938] DCM(20㎖) 및 TEA(1.33g, 13.19mmol) 중의 (rac)-(1S,3R)-아미노사이클로헥산-1-올 하이드로클로라이드(1g, 6.59mmol)의 슬러리에 DCM(5㎖) 중의 Boc 무수물(1.44g, 6.59mmol)의 용액을 첨가하고, 이 반응물을 35℃에서 밤새 교반하였다. 이 반응물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(EtOAc에서 3:1 EtOAc:EtOH)로 직접 정제시켜 (rac)-tert-부틸 ((1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실)카바메이트를 백색 고체로서 제공하였다(1.31g, 93% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 6.72 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.35 (ddd, J=15.0, 6.4, 4.3 Hz, 1H), 3.20 (br dd, J=7.6, 3.4 Hz, 1H), 1.90 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 1.73 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 1.53-1.69 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.09-1.22 (m, 1H), 0.87-1.08 (m, 3H).

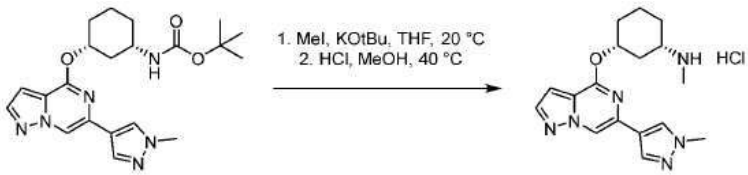
[1939] *2. rac-tert-부틸 ((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트의 합성*



[1940]

[1941] THF(2㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 250mg, 1.07mmol) 및 (rac)-tert-부틸 ((1R,3S)-3-하이드록시사이클로헥실)카바메이트(250mg, 1.16mmol)의 용액에 KOtBu(1 M, 3.5㎖)를 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(5㎖)로 희석시키고, EtOAc(3x 10㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH)로 정제시켜 (rac)-tert-부틸 ((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트(325mg, 74% 수율)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 413.2. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.73 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 6.77-6.91 (m, 2H), 5.71 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64-3.79 (m, 1H), 2.11 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.56-1.85 (m, 6H), 1.22-1.44 (m, 10H).

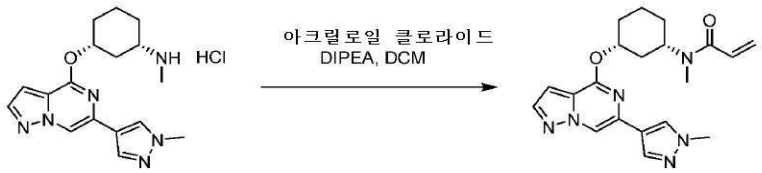
[1942] *3. (rac)-(1S,3R)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1943]

[1944] 바이알에 (rac)-tert-부틸 ((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트(155mg, 376 μmol), THF(3㎖), KOtBu(1 M, 1.55㎖) 및 아이오도메탄(213mg, 1.50mmol)을 첨가하고, 이것을 40℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 $NaHCO_3$(10㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 정제시켜 백색 고체(100mg, 63% 수율)를 제공하였다. 이것을 MeOH 중의 1.25M HCl(10㎖)로 처리하고, 40℃ 핫 플레이트에 16시간 동안 놓았다. 이 반응물을 농축 건조시켜 (rac)-(1S,3R)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 327.1.

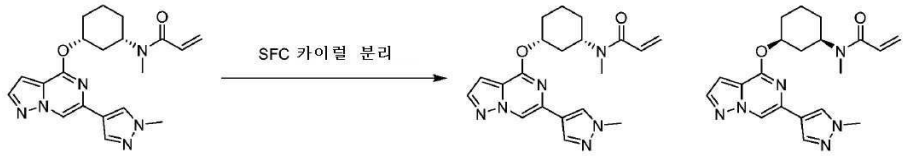
[1945] *4. (rac)-N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드의 합성.*



[1946]

[1947] (rac)-(1S,3R)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드를 THF(3㎖) 및 TEA(101mg, 1.00mmol)로 처리하고, 그 다음 -20℃까지 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드(18mg, 200㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 5분 동안 교반하였다. $NaHCO_3$(3㎖)를 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 층을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc(3 x3㎖)로 추출하고, 합한 유기층을 농축 건조시켰다. 생성물을 30㎖/분의 유량으로 Waters Sunfire Prep C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5 - 60% B(0.2% TFA 최종 v/v % 개질제)의 구배를 사용하여 분취용-HPLC로 정제시켜 (rac)-N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드(76mg)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 381.2. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.74 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97-8.07 (m, 2H), 6.79 (s, 2H), 6.03-6.20 (m, 1H), 5.62-5.74 (m, 1H), 5.31-5.49 (m, 1H), 4.47-4.66 (m, 1H), 4.04-4.22 (m, 1H), 3.90 (d, J=3.7 Hz, 3H), 2.11-2.32 (m, 3H), 1.57 (br s, 10H).

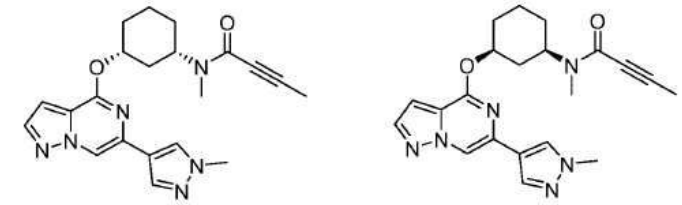
[1948] *5. N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드 및 N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드의 단리*



[1949]

[1950] (rac)-N-메틸-N-((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드(68mg)를 카이럴 SFC 정제(CHIRALPAK AD-H 30×250㎜, 5㎛, 40% MeOH, CO_2, 유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분할시켜 제1 용리 피크**(실시예 175)**, 피크 1(13mg, 18.2%, Rt = 2.55분, 99.3% ee) 및 제2 용리 피크**(실시예 176)**, 피크 2(17mg, 16.7%, Rt = 3.52분, 99.72% ee)의 2개의 생성물을 회백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 381.2.

[1951] **실시예 177 및 178**: N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드 및 N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드



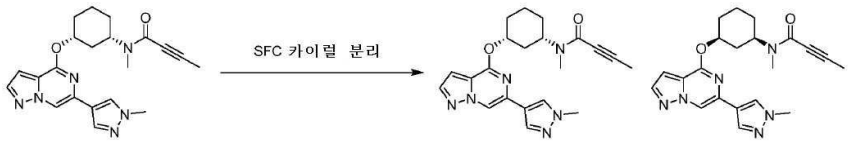
[1952]

[1953] *1. (rac)-N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드의 합성*

[1954]

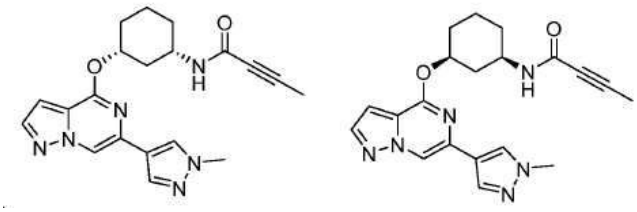
[1955] 실시예 149, 단계 3에 기재된 절차에 따라서 (rac)-(1S,3R)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드(단계 3, 실시예 175) 및 부트-2-인오산으로부터 (rac)-N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드를 얻었다(70mg, 89% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 393.1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.18-8.24 (m, 1H), 8.00 (d, J=4.9 Hz, 2H), 6.79 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 5.29-5.43 (m, 1H), 4.33-4.50 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.14-2.31 (m, 3H), 2.11 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.37-1.95 (m, 9H).

[1956] *2. N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드 및 N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드의 단리*

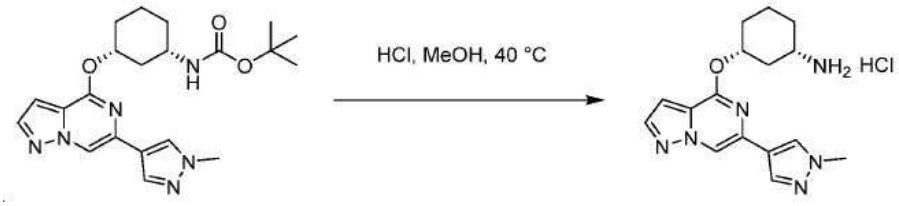
[1957] 

[1958] (rac)-N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드(70mg)를 카이럴 SFC 정제(CHIRALPAK IA-H 30×250mm, 5㎛, 40% MeOH, CO_2, 유량: 100mℓ/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40 ℃)로 분할시켜 제1 용리 피크**(실시예 177)**, 피크 1(10.2mg, 14.6%, Rt = 2.28분, 99.93% ee) 및 제2 용리 피크**(실시예 178)**, 피크 2(9.5mg, 13.6%, Rt = 3.23분, 99.98% ee)로서 2개의 생성물을 회백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 393.1.

[1959] **실시예 179 및 180**: N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드 및 N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드

[1960] 

[1961] *1. rac-(1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드의 합성.*

[1962] 

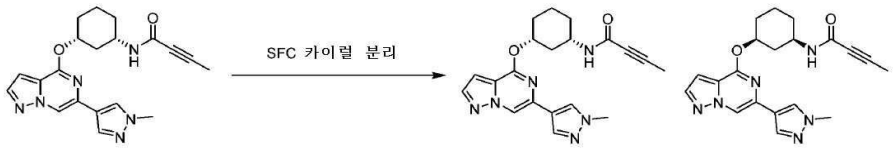
[1963] 30mℓ 바이알에 rac-tert-부틸 ((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트(155mg, 0.376mmol) 및 MeOH 중의 1.25M HCl 5mℓ를 첨가하고, 40℃ 핫 플레이트에 16시간 동안 놓았다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고, 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)+: 313.1.

[1964] *2. rac-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드의 합성.*

[1965]

[1966] RT에서 교반하면서 rac-(1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드를 DMF(3㎖) 및 TEA(101㎎, 1.0㎜ol)로 처리하였다. 이 용액에 2-부티노산(34㎎, 400 μmol) 및 T3P(191㎎, 300 μmol, DMF 중의 50%)를 첨가하고, 이것을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(10㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×10㎖)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 농축 건조시키고, 그 다음 Waters Sunfire Prep C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5 - 60% B(0.2% NH_4HCO_3 최종 v/v % 개질제)의 구배 및 30㎖/분의 유량을 사용하여 분취용-HPLC로 정제시켜 rac-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드를 제공하였다(70㎎, 92.5% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 379.1. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97-8.05 (m, 2H), 6.77-6.86 (m, 1H), 5.32 (tt, J=11.0, 4.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.79-3.88 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.75-1.89 (m, 3H), 1.33-1.59 (m, 3H), 1.10-1.29 (m, 2H).

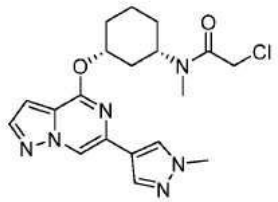
[1967] *3. N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드 및 N-메틸-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아크릴아마이드의 단리*



[1968]

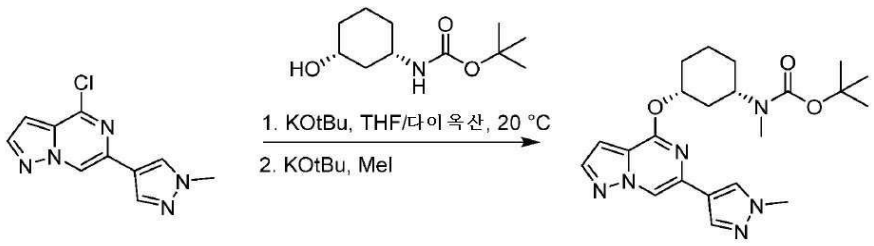
[1969] rac-N-((1R,3S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)부트-2-인아마이드(70㎎)를 카이럴 SFC 정제(CHIRALPAK IA-H 30×250㎜, 5㎛, 40% MeOH, CO_2, 유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 정제시켜 제1 용리 피크**(실시예 179)**, 피크 1(23㎎, 31.2%, Rt = 2.09분, 99.88% ee) 및 제2 용리 피크**(실시예 180)**, 피크 2(21㎎, 28.5%, Rt = 2.60분, 96.26% ee)로서 2개의 생성물을 회백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 379.1.

[1970] **실시예 181**: 2-클로로-N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아세트아마이드



[1971]

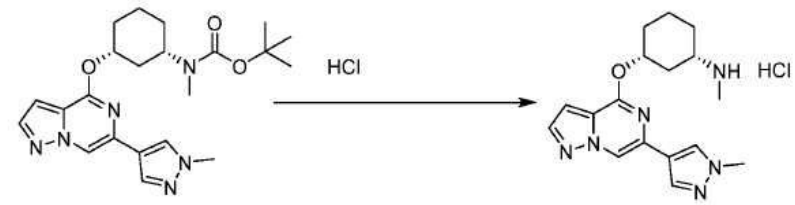
[1972] *1. tert-부틸 메틸((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트의 합성*



[1973]

[1974] KOtBu(1 M, 1.11㎖)를 THF(3㎖) 및 DMF(3㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(260 mg, 1.11mmol), tert-부틸 ((1S,3R)-3-하이드록시사이클로헥실)카바메이트(250mg, 1.16mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 15분 동안 교반하였다. 이것에 MeI(474mg, 3.34mmol), 그 다음 KOtBu(1M, 2.23㎖)를 첨가하고, 30분 동안 RT에서 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 MTBE(10㎖)와 $NaHCO_3$(10㎖) 사이에 분배시켰다. 수성층을 MTBE(3×10㎖)로 추가로 추출하였다. 합한 유기물을 농축 건조시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(24g, 헵탄에서 EtOAc)로 정제시켜 tert-부틸 메틸((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트를 제공하였다(393mg, 83% 수율). ESI-MS (M+H)+: 427.2. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8.74 (s, 1H), 8.16-8.31 (m, 1H), 8.01 (d, J=1.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.20-5.40 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.11-2.31 (m, 2H), 1.86 (br s, 1H), 1.46-1.76 (m, 4H), 1.41 (s, 10H).

[1975] *2. (1S,3R)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1976]

[1977] HCl(MeOH 중의 1.25M, 5㎖)을 tert-부틸 메틸((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)카바메이트(393mg, 921.43 umol)에 첨가하고, 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 5㎖ EtOAc로 희석시키고, 다시 증발시켜 (1S,3R)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 제공하였다(425mg, 127% 수율). ESI-MS (M+H)+: 327.1. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 9.11 (br s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.27-5.37 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 3H), 3.20-3.34 (m, 1H), 2.69 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 2.55 (t, J=5.5 Hz, 3H), 2.21 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 2.09 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.29-1.56 (m, 3H).

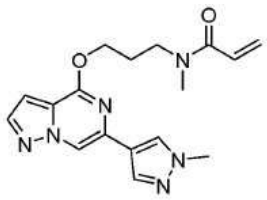
[1978] *3. 2-클로로-N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아세트아마이드의 합성*

[1979]

[1980] DCM(3㎖) 중의 (1S,3R)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥산-1-아민 하이드로클로라이드(50mg, 0.138mmol)의 용액에 DIPEA(92.6mg, 717㎛ol)를 첨가하고, 용액을 -20℃까지 냉각시켰다. 클로로아세틸 클로라이드(16.2mg, 143㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 10분 동안 교반하였다. 이 반응물을 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH)로 정제시켜 40mg(71% 수율)의 2-클로로-N-메틸-N-((1S,3R)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로헥실)아세트아마이드를 제공하였다.

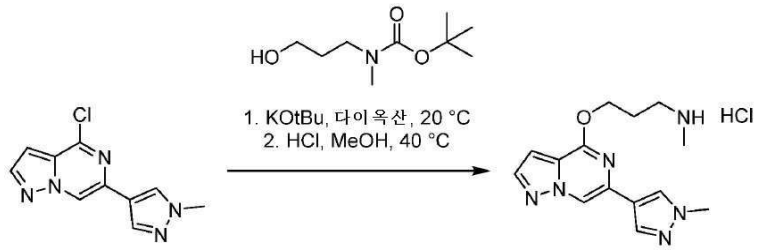
LCMS m/z = 403.1(M+H)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.49 (m, 1 H) 1.39-1.49 (m, 1 H) 1.50-1.64 (m, 3 H) 1.71 (q, *J*=11.39 Hz, 1 H) 1.81-1.92 (m, 1 H) 2.14-2.32 (m, 2 H) 2.74-2.94 (m, 2 H) 3.86-3.92 (m, 3 H) 4.31-4.56 (m, 3 H) 5.30-5.46 (m, 1 H) 6.78 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.98-8.06 (m, 2 H) 8.18-8.26 (m, 1 H) 8.71-8.78 (m, 1 H).

[1981] **실시예 182**: N-메틸-N-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)프로필)아크릴아마이드



[1982]

[1983] *1. N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)프로판-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1984]

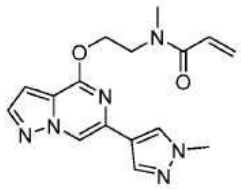
[1985] THF(3㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 100㎎, 428㎛ol) 및 tert-부틸 N-(3-하이드록시프로필)-N-메틸-카바메이트(90㎎, 476㎛ol)의 용액에 KOtBu(1M, 500 uL)를 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 조물질 중간체를 HCl(MeOH 중의 1.25M, 2㎖)에 용해시키고, 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, EtOAc(10㎖)로 희석시키고, 농축시켜 N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)프로판-1-아민 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 287.0.

[1986] *2. N-메틸-N-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)프로필)아크릴아마이드의 합성*

[1987]

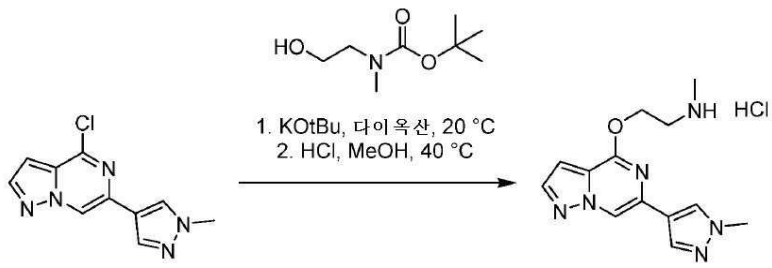
[1988] N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)프로판-1-아민 하이드로클로라이드(65㎎, 200㎛ol)를 THF(3㎖) 및 TEA(101㎎, 1.0㎜ol)로 처리하고, 용액을 -20℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(18㎎, 200㎛ol)를 첨가하고, 이 반응물을 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(3㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×3㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 조물질 생성물을 Waters Sunfire Prep C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H_2O(A) 및 MeCN(B) 및 5 - 60% B(0.2% NH_4HCO_3 최종 v/v % 개질제)의 구배 및 30㎖/분의 유량을 사용하여 분취용-HPLC로 정제시켜, N-메틸-N-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)프로필)아크릴아마이드(22㎎, 32% 수율)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 363.1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.02-8.09 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.69-6.94 (m, 2H), 6.08 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.48-5.71 (m, 1H), 4.50-4.63 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.52-3.70 (m, 2H), 2.91-3.12 (m, 3H), 2.03-2.15 (m, 2H).

[1989] **실시예 183**: N-메틸-N-(3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)에틸)아크릴아마이드



[1990]

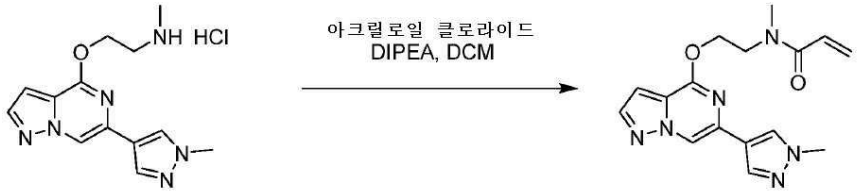
[1991] *1. N-메틸-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)에탄-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[1992]

[1993] 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 100mg, 428μmol), tert-부틸 N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸-카바메이트(80mg, 457μmol) 및 THF(3mℓ)의 용액에 KOtBu(1M, 500 uL)를 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, HCl(1.25M, 2mℓ)을 첨가하고, 용액을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, EtOAc(10mℓ)로 희석시키고, 농축시켜 N-메틸-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 273.0.

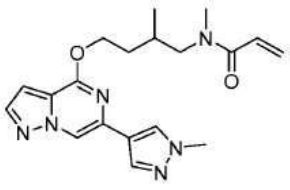
[1994] *2. N-메틸-N-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)에틸)아크릴아마이드의 합성*



[1995]

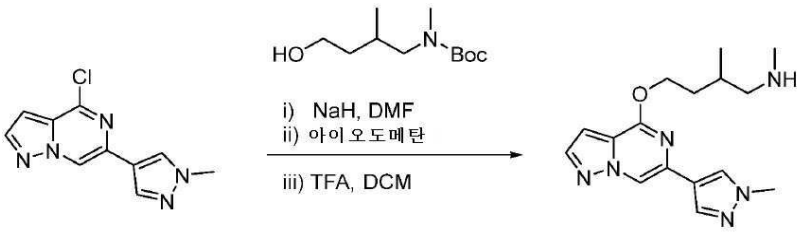
[1996] 실시예 182, 단계 2에 기재된 절차에 따라서 N-메틸-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)에탄-1-아민 하이드로클로라이드 및 아크릴로일 클로라이드로부터 N-메틸-N-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)에틸)아크릴아마이드를 얻었다(60mg, 92% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 349.0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.77 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.98-8.05 (m, 2H), 6.67-6.94 (m, 2H), 6.04-6.15 (m, 1H), 5.57-5.72 (m, 1H), 4.70 (q, J=5.5 Hz, 2H), 3.77-3.98 (m, 5H), 2.98 (s, 3H).

[1997] **실시예 184**: *N*-메틸-*N*-(2-메틸-4-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)부틸)아크릴아마이드



[1998]

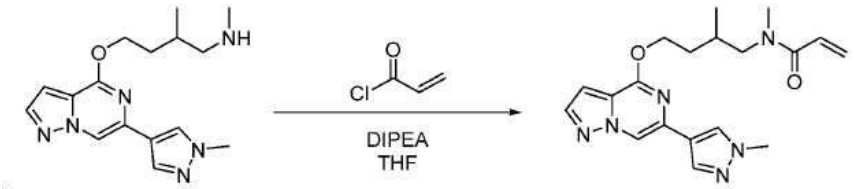
[1999] *1. N,2-다이메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트의 합성*



[2000]

[2001] DMF(2㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(50㎎, 214㎛ol) 및 tert-부틸 (4-하이드록시-2-메틸부틸)(메틸)카바메이트(48㎎, 235㎛ol)의 용액에 수소화나트륨(26㎎, 642㎛ol)을 RT에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 아이오도메탄(20㎕, 321㎛ol)을 첨가하고, 이 반응물을 추가로 30분 동안 교반하였다. EtOAc(5㎖)를 격렬하게 교반되는 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 유기상을 포화 수성 $NaHCO_3$(5㎖), 물(5㎖) 및 염수(5㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 연주황색 잔류물을 수득하였다. 이것을 DCM(3㎖)에 용해시키고, TFA(1㎖)를 첨가하고, 용액을 RT에서 밤새 교반하였다. 이 반응물을 감압 하에서 증발시켜 N,2-다이메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트를 제공하였다. 조물질을 절반으로 나누고, 하나의 절반을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 315.0 $(M+H)^+$.

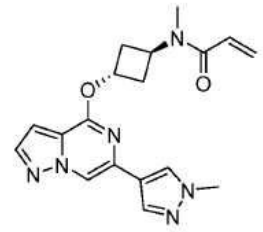
[2002] *2. N-메틸-N-(2-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)부틸)아크릴아마이드의 합성*



[2003]

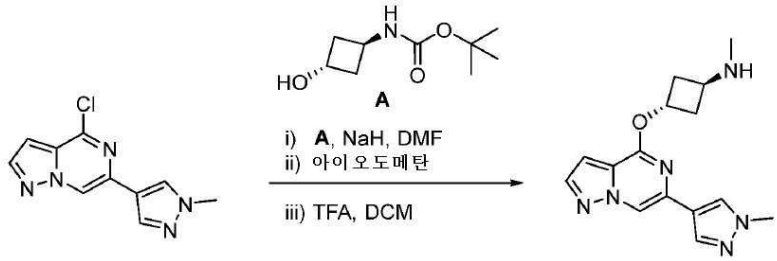
[2004] 조물질 N,2-다이메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트(33㎎, 105㎛ol)로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 27과 동일한 방식으로 N-메틸-N-(2-메틸-4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)부틸)아크릴아마이드를 제조하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 생성물(13㎎, 33% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 369.2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.35-8.42 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 6.68-6.81 (m, 2H), 6.14-6.25 (m, 1H), 5.63-5.75 (m, 1H), 4.57-4.72 (m, 2H), 3.93 (d, *J*=1.22 Hz, 3H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.32-3.41 (m, 1H), 2.94-3.17 (m, 3H), 2.08-2.23 (m, 1H), 1.89-2.03 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.02 (dd, *J*=1.83, 6.71 Hz, 3H).

[2005] **실시예** 185: N-메틸-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드



[2006]

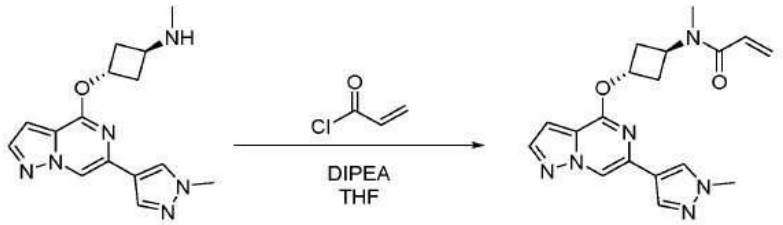
[2007] *1. (트랜스)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*



[2008]

[2009] tert-부틸 ((트랜스)-3-하이드록시사이클로부틸)카바메이트로부터 출발한 것으로 제외하고는 실시예 184, 단계 1과 동일한 방식으로 (트랜스)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민을 합성하였다. 조물질을 절반으로 나누고, 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다(100% 수율 가정). LCMS m/z = 299.0 $(M+H)^+$.

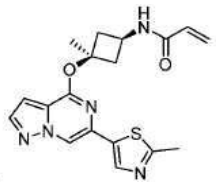
[2010] *2. N-메틸-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



[2011]

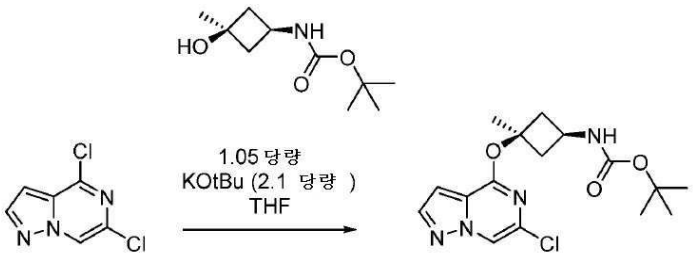
[2012] 실시예 27에 대해서 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 N-메틸-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드(37㎎, 72%)를 (트랜스)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(31㎎, 0.104㎜ol)으로부터 합성하였다. 정제를 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 수행하였다. LCMS m/z = 375.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.35 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85-7.94 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.08-6.28 (m, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.43-5.54 (m, 1H), 4.93-5.29 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.04-3.21 (m, 3H), 2.74-2.95 (m, 2H), 2.60 (br s, 2H).

[2013] **실시예 186** N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드



[2014]

[2015] *1. tert-부틸 ((1s,3s)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트의 합성*

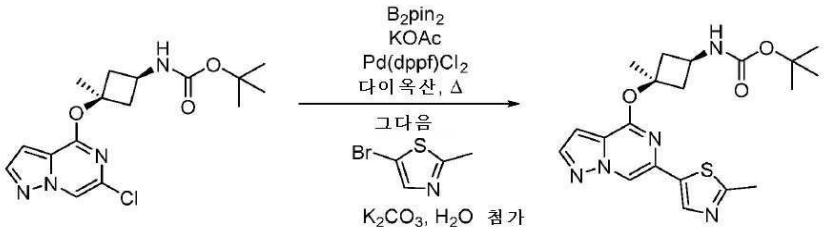


[2016]

[2017] RT에서 THF(150㎖) 중의 tert-부틸 N-(3-하이드록시-3-메틸-사이클로부틸)카바메이트(5g, 24.84㎜ol)의 용액에 배취 중의 KOtBu(5.58g, 49.7㎜ol)를 첨가하였다. rt에서 15분 동안 교반 시, 걸쭉한 회백색 현탁액이 형성되었다. 반응 혼합물을 빙수욕에서 냉각시키고, THF(50㎖) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(4.45g,

23.66mmol)의 용액을 30분에 걸쳐서 적가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc(200mℓ)로 희석시키고, 유기상을 물(2×100mℓ) 및 염수(100mℓ)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조물질 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(5.45g, 65% 수율)를 베이지색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 353.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=2.44 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=2.44 Hz, 1H), 3.86 (br t, *J*=7.94 Hz, 1H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

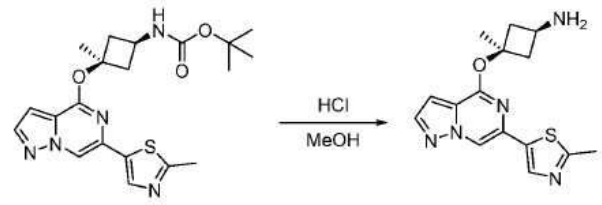
[2018] *2. tert-부틸 ((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[2019]

[2020] 바이알에 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(160mg, 0.45mmol), 비스(피나콜레이토)다이보론(150mg, 0.59mmol), 아세트산칼륨(140mg, 1.4mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(20.0mg, 31μmol), 그 다음 다이옥산(2.0mℓ)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 30분 동안 퍼징하고, 그 다음 밀봉하고, 90℃까지 가온시켰다. 이 반응물을 30분 동안 이 온도에서 교반하고, 그 다음 100℃까지 6시간 동안 가열시켰다. K_2CO_3(125mg, 0.91mmol) 및 5-브로모-2-메틸-티아졸(107mg, 0.6mmol), 그 다음 물(1.0mℓ)을 첨가하고, 바이알을 100℃에서 45분 동안 교반하였다. 이 반응물을 가열에서 제거하고, RT까지 냉각시키고, 물(10mℓ)로 희석시키고, EtOAc(3×10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 그 다음 실리카겔 크로마토그래피(24g, 헵탄에서 EtOAc)로 정제시켜 *tert*-부틸 ((1*s*,3*s*)-3-메틸-3-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 백색 고체로서 제공하였다(105mg, 56% 수율). LCMS: *m/z* = 438.1 $(M+Na)^+$.

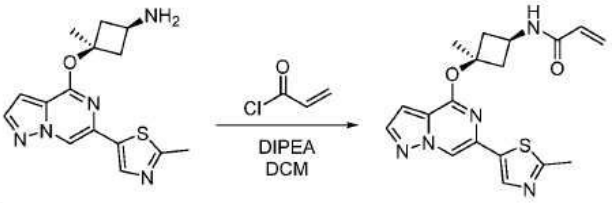
[2021] *3. (1s,3s)-3-메틸-3-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드의 합성*



[2022]

[2023] 실시예 149, 단계 2에 기재된 절차에 따라서 *tert*-부틸 ((1*s*,3*s*)-3-메틸-3-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)로부터 (1s,3s)-3-메틸-3-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드를 회백색 고체로서 얻었다. LCMS: *m/z* = 316.0 $(M+H)^+$.

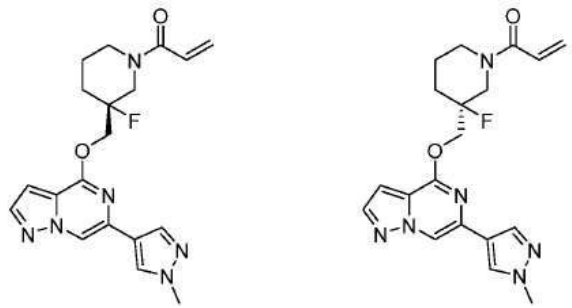
[2024] *4. N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



[2025]

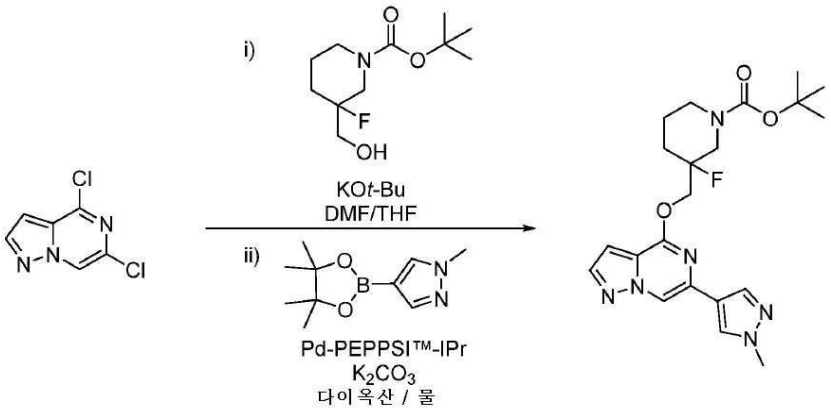
[2026] (1s,3s)-3-메틸-3-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 하이드로클로라이드(90㎎, 0.256㎜ol)를 함유하는 바이알에 DCM(3.0㎖) 및 DIPEA(150㎕, 0.861㎜ol)를 첨가하고, 용액을 -20℃까지 냉각시켰다. 아크릴로일 클로라이드(20.8㎕, 0.256㎜ol)를 첨가하고, 이 반응물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 직접 정제시켜 N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드를 밝은 황색 고체로서 제공하였다(70㎎, 2단계에 걸쳐서 73% 수율). LCMS: *m/z* = 370.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 1.75 (s, 3 H) 2.39-2.46 (m, 2 H) 2.67 (s, 3 H) 2.82 (ddd, *J*=9.92, 7.48, 2.75 Hz, 2 H) 4.18 (sxt, *J*=7.81 Hz, 1 H) 5.52-5.64 (m, 1 H) 6.03-6.19 (m, 2 H) 6.90 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H) 8.10 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.43 (br d, *J*=7.94 Hz, 1 H) 9.08 (s, 1 H).

[2027] **실시예 187 및 188**: (*R*)-1-(3-플루오로-3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 (*S*)-1-(3-플루오로-3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온



[2028]

[2029] *1. tert-부틸 3-플루오로-3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트의 합성*



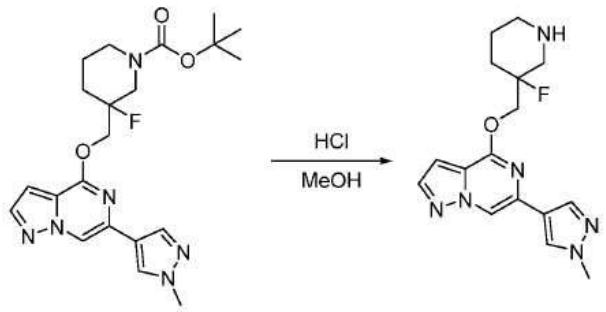
[2030]

[2031] i) tert-부틸 3-플루오로-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트(140㎎, 0.60㎜ol)를 함유하는 바이알에 DMF 중의 1.0㎖의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-*a*]피라진의 용액(0.53M, 100㎎, 0.53㎜ol), 그 다음 KO*t*-Bu의 용액(THF 중의 1.0M, 700㎕)을 첨가하고, 이 반응물을 30분 동안 RT에서 교반하였다.

[2032] 다이옥산(20㎖) 중의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(1.6g, 7.97㎜ol) 및 Pd-PEPPSI™-IPr(100㎎, 0.16㎜ol)의 스톡 용액을 제조하고, 그 다음 물(10㎖) 중의 K_2CO_3(775㎎, 10.6㎜ol)의 스톡 용액을 제조하였다.

[2033] ii) 파트 i)로부터의 생성물을 함유하는 바이알에 2.0㎖의 다이옥산 용액 및 1.0㎖의 물 중의 용액을 첨가하였다. 바이알 마개를 닫고, 밤새 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(15㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 정제시켜 *tert*-부틸 3-플루오로-3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(160㎎, 70% 수율)를 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 431.1 $(M + H)^+$.

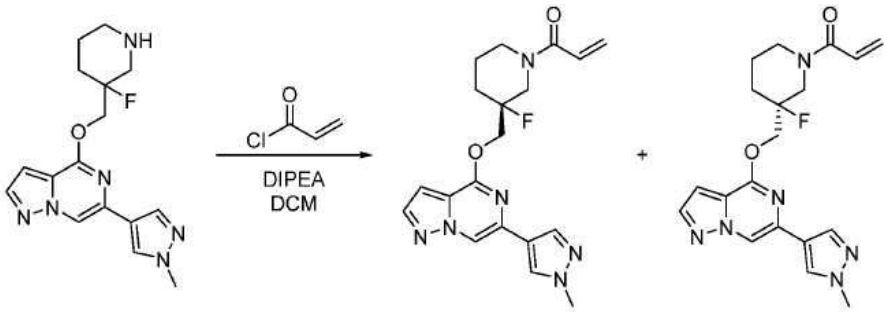
[2034] *2. 4-((3-플루오로피페리딘-3-일)메톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드의 합성*



[2035]

[2036] 실시예 149, 단계 2에 기재된 절차에 따라서 *tert*-부틸 3-플루오로-3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트로부터 4-((3-플루오로피페리딘-3-일)메톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드를 얻었다(140mg, 정량적). LCMS: *m/z* = 331.1 $(M + H)^+$.

[2037] *3. (R)-1-(3-플루오로-3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 (S)-1-(3-플루오로-3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

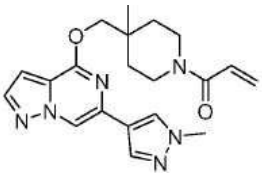


[2038]

[2039] 4-((3-플루오로피페리딘-3-일)메톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진 하이드로클로라이드(140mg, 0.382mmol)를 함유하는 바이알에 DCM(5mℓ) 및 DIPEA(332㎕, 1.91mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 드라이아이스/MeCN욕에서 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드(31.0㎕, 0.382mmol)를 첨가하고, 이 반응물을 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH)로 직접 정제시켜 1-(3-플루오로-3-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(100mg, 2단계에 걸쳐서 68% 수율)을 제공하였다. LCMS: *m/z* = 385.1 $(M + H)^+$.

[2040] 라세미체 생성물을 0.25% NEt_3를 함유하는 *i*-PrOH에 용해시키고, 카이럴 SFC(3.0×25.0cm RegisPack 칼럼; CO_2에서 0.25% TFA 함유 30% *i*-PrOH); 유량 = 100mℓ/분, ABPR 100bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 25℃)로 분리시켜 제1 용리 거울상이성질체(22.0mg, 95.7% ee, Rf=2.65분)**(실시예 187)** 및 제2 용리 거울상이성질체(25.0mg, 95.0% ee, Rf=2.81분)**(실시예 188)**를 제공하였다.

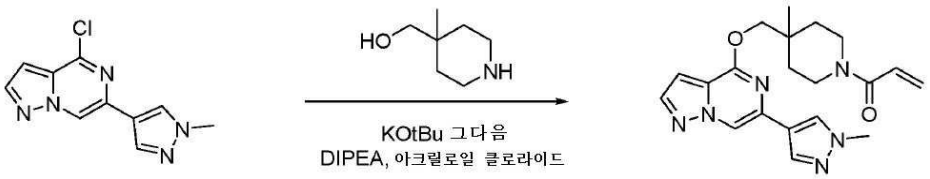
[2041] **실시예 189**: 1-(4-메틸-4-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온



[2042]

[2043] *1. 1-(4-메틸-4-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-*

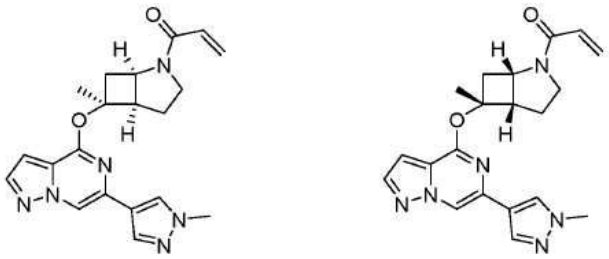
엔-1-온의 합성



[2044]

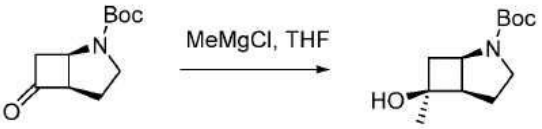
[2045] 바이알에 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(중간체 A, 150mg, 0.642mmol), (4-메틸-4-피페리딜)메탄올(90mg, 0.697mmol) 및 다이옥산(3mℓ)을 첨가하고, 용액을 5분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 KOtBu(THF 중의 1M, 1mℓ)를 첨가하고, 교반을 15분 동안 계속하였다. 추가의 KOtBu(THF 중의 1M, 1mℓ)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 조물질 반응물을 농축 건조시키고, 조물질을 DCM(5mℓ)으로 희석시키고, DIPEA(185.50mg, 1.44mmol)로 처리하였다. 이 혼합물을 -20℃까지 냉각시키고, 아크릴로일 클로라이드(75mg, 0.829mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 이 반응물을 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH)로 정제시켜 1-(4-메틸-4-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 진갈색 발포체 고체로서 제공하였다(100mg, 39% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 381.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (d, *J*=1.00 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99-8.05 (m, 2H), 6.87 (dd, *J*=2.26, 0.75 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J*=16.82, 10.54 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J*=16.82, 2.51 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J*=10.54, 2.51 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 1H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

[2046] **실시예 190 및 191**: 1-((1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 1-((1S,5S,6R)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온



[2047]

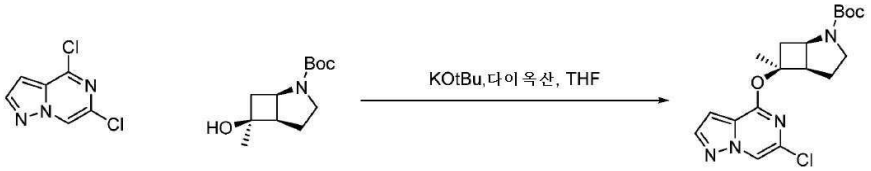
[2048] *1. rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-하이드록시-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트의 합성*



[2049]

[2050] 둥근 바닥 플라스크에 THF(150mℓ) 및 메틸 마그네슘 클로라이드(THF 중의 3M, 75mℓ)를 첨가하고, 이것을 -70℃까지 냉각시키고, 그 다음 THF(100mℓ) 중의 rac-tert-부틸 (1R,5R)-6-옥소-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(32.5g, 153.8mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응물을 드라이/아세톤욕에서 15분 동안 교반하고, 그 다음 RT까지 서서히 가온시켰다. 이 반응물을 0℃까지 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl(50mℓ)을 적가하고, 그 다음 혼합물을 물(400mℓ) 및 헵탄(200mℓ)으로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(300mℓ)로 추출하고, 이 유기층을 염수(200mℓ)로 세척하고, 그 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 경사분리시키고, 농축시켰다. 제2 유기층을 사용하여 염수 세척액을 추출하고, Na_2SO_4로 헹구고, 그 다음 경사분리시키고, 조물질 생성물을 합했다. 용액을 농축 건조시켜 투명한 무색 오일, rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-하이드록시-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(33.65g, 96% 수율)를 제공하였다. ESI-MS $(M-tBu+H)^+$: 172.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.68-4.85 (m, 1H), 3.74-3.95 (m, 1H), 3.35-3.51 (m, 2H), 2.63-2.77 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 2H), 1.32-1.43 (m, 9H), 1.21-1.28 (m, 3H).

[2051] *2. rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트의 합성*



[2052]

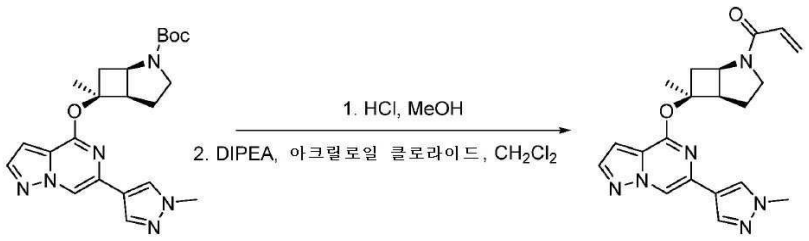
[2053] RT에서 교반하면서 rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-하이드록시-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(33.65g, 148mmol)를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 다이옥산(200mℓ), 그 다음 KOtBu(THF 중의 1M, 225 mℓ)를 첨가하였다. 생성된 암주황색 용액을 농축 건조시켜 용매 및 tBuOH를 제거하여, 진갈색 고체 혼합물이 남았다. 그 다음 20분 동안 교반하면서 이 물질을 THF(150mℓ)에 용해시키고, 빙욕에 넣었다. THF(150mℓ) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(35g, 186mmol)의 용액을 20 내지 30분에 걸쳐서 적가하고, 이 반응물을 15분 동안 교반하였다. 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(5g, 26.6mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 15분 동안 교반하였다. 추가의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(3g, 16.0mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 RT에서 교반하고, 그 다음 적은 부피로 농축시키고, 물(400mℓ)로 희석시키고, EtOAc(2×300mℓ)로 추출하였다. 수성층을 버리고, 합한 유기층을 농축 건조시켜 걸쭉한 암갈색 오일을 제공하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 헵탄 중 50% EtOAc)로 정제시켜 밝은 주황색 고체, rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-(6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(57.7g, 95% 수율)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 379.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68-8.71 (m, 1H), 8.07-8.13 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 3.96-4.12 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 3H), 1.33-1.39 (m, 9H).

[2054] *3. rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트의 합성*

[2055]

[2056] rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-(6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(55g, 133.6mmol)를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(42g, 201.9mmol), K_2CO_3(35g, 253.25mmol), 다이옥산(300mℓ) 및 물(100mℓ)을 첨가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 RT에서 교반하고, 그 다음 N_2(3x)로 탈기시켰다. PEPPSI™-IPr 촉매(500mg, 0.734mmol)를 첨가하고, N_2 하에서 45분 동안 이 반응물을 환류 가열시켰다(95℃). 그 다음 이 반응물을 RT까지 냉각시키고, 물(300mℓ) 및 EtOAc(200mℓ)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(300mℓ)로 추출하고, 그 다음 버리고, 합한 유기층을 진공에서 농축시켰다. 잔류 물질을 DCM(200mℓ)으로 희석시키고, Celite®로 여과하고, 적은 부피로 농축시켰다. 적색 용액을 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 25% EtOAc에서 EtOAc)로 정제시켜 rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(55.6g, 98% 수율)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 425.1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72-8.77 (m, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 6.78-6.89 (m, 1H), 4.00-4.16 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 3H), 3.27-3.48 (m, 3H), 2.72-2.83 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.33-1.40 (m, 9H).

[2057] *4. rac-1-((1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

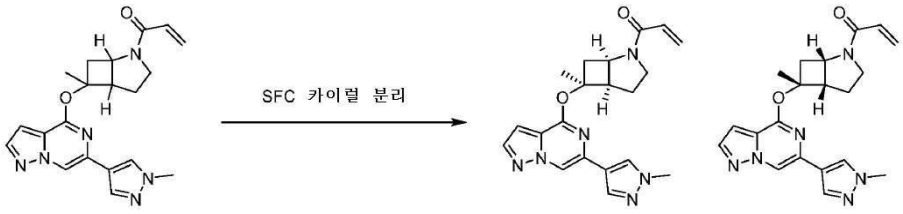


[2058]

[2059] rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(55g, 129.6mmol)를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 MeOH(300mℓ)을 첨가하고, 용액을 빙욕에서 냉각시키고, 그 다음 HCl(다이옥산 중의 4M, 100mℓ)을 서서히 15분에 걸쳐서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT까지 가온시키고, 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 적은 부피로 농축시켜 암갈색의 걸쭉한 오일을 제공하였고, 이것을 3:1 EtOAc:EtOH(300mℓ)로 희석시켰다. 그 다음 격렬하게 교반하면서 이 혼합물을 가열시켜 모든 고체를 완전히 용해시키고, 그 다음 RT까지 냉각시키고, 농축시켜 약 100mℓ 용매를 제거하였다. 생성된 슬러리를 여과하여 고체를 수집하고, 100 내지 150mℓ 3:1 EtOAc:EtOH로 헹구었다. 백색 고체를 수집하고, 흡입을 통해 건조시켜 rac-4-(((1R,5R,6S)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(42.5g, 86% 수율)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 325.1.

[2060] DCM(400mℓ) 및 DIPEA(65mℓ, 373.2mmol) 중의 이 고체의 용액(42g, 116mmol)을 드라이아이스/아세토나이트릴욕에서 20분 동안 냉각시키고, 그 다음 아크릴로일 클로라이드(11.14g, 123.1mmol)를 15분에 걸쳐서 적가하였다. 이 반응물을 10분 동안 교반하고, 그 다음 농축시켜 절반의 용매를 제거하고, 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 직접 정제시켜 밝은 진갈색 발포체 고체, rac-1-((1R,5R,6S)-6-메틸-6-(6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온(34.2g, 72% 수율)을 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 379.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72-8.75 (m, 1H), 8.11-8.18 (m, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.44-6.59 (m, 1H), 6.05-6.16 (m, 1H), 5.59-5.70 (m, 1H), 4.31-4.43 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61-3.78 (m, 1H), 3.43-3.56 (m, 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 2.82-2.97 (m, 1H), 2.08-2.35 (m, 2H), 1.89-2.06 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 3H).

[2061] *5. 1-((1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1S,5S,6R)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온의 단리*

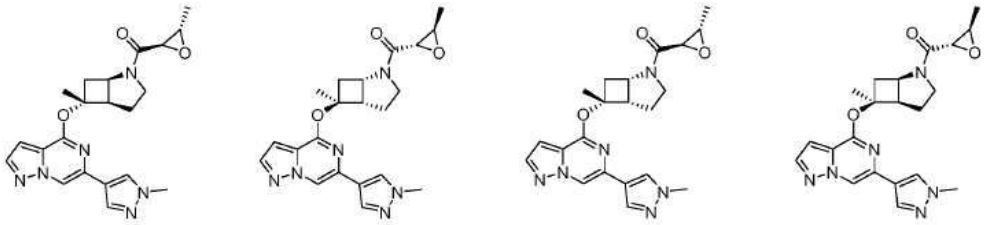


[2062]

[2063] 34.2g의 이성질체의 라세미체 혼합물을 카이럴 SFC 정제((S,S) Whelk O-1 [Regis Technologies] 2.1x25cm, CO_2에서 0.25% Et_3N을 함유하는 45% EtOH, 유량: 80g/분, 시스템 압력 100bar, 칼럼 온도 25℃)로 분할시켜 제1 용리 피크 (E1) 및 제2 용리 피크(E2)로서의 2개의 생성물을 무색 오일로서 제공하였다. 피크를 분석용 SFC 방법((S,S) Whelk O-1 [Regis Technologies] 4.6×100mm, CO_2에서 0.1% 아이소프로필아민 함유 5-65% EtOH, 유량: 4mℓ/분, 시스템 압력 125bar, 칼럼 온도 40℃)으로 분석하여 피크 1(**실시예 190**)(2.6분, 14.27g, 98.3% ee, 99.7% 순도), 및 제2 용리 피크(**실시예 191**)(E2), 피크 2(2.9분, 10.73g, 98.8% ee, 98.0% 순도)를 식별하였다.

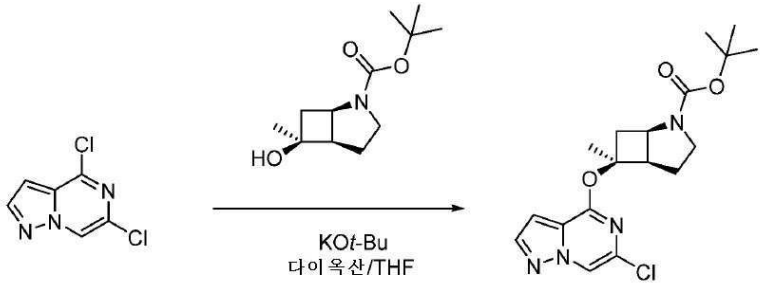
[2064] **실시예 192, 193, 194 및 195**: ((1R,5R,6R)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)((2R,3S)-3-메틸옥시란-2-일)메탄온 및 ((1*R*,5*R*,6*S*)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)((2*S*,3*R*)-3-메틸옥시란-2-일)메탄온 및 ((1S,5S,6R)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.

2.0]헵탄-2-일)((2R,3S)-3-메틸옥시란-2-일)메탄온 및 ((1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)((2S,3R)-3-메틸옥시란-2-일)메탄온



[2065]

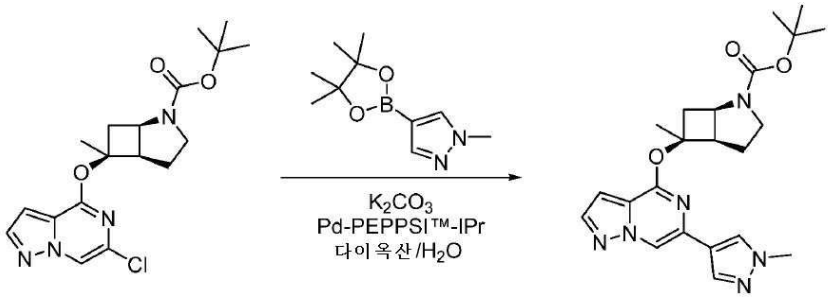
[2066] *1. rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트의 합성*



[2067]

[2068] RT에서 교반하면서 tert-부틸 6-하이드록시-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(33.7g, 148mmol)를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 다이옥산(200mℓ), 그 다음 KOtBu(THF 중의 1.0M, 225mℓ)를 첨가하였다. 생성된 용액을 농축 건조시키고, 잔류물 THF(150mℓ)에 용해시키고, 빙욕에 넣고, 20분 동안 교반하였다. THF(150mℓ) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(35.0g, 186mmol)의 용액을 30분에 걸쳐서 적가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 추가의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(5.0g, 27mmol) 첨가하고, 추가의 15분 후, 추가의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(3.0g, 16mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 적은 부피로 농축시키고, 물(400mℓ)로 희석시키고, EtOAc(2×300mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시켜 걸쭉한 암갈색 오일을 제공하였다. 이 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄에서 헵탄 중 50% EtOAc)로 정제시켜 rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트를 밝은 주황색 고체로서 제공하였다(57.7g, 95% 수율). LC-MS: m/z = 278.1 (M - CO_2t-Bu + H)$^+$.

[2069] *2. rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트의 합성*

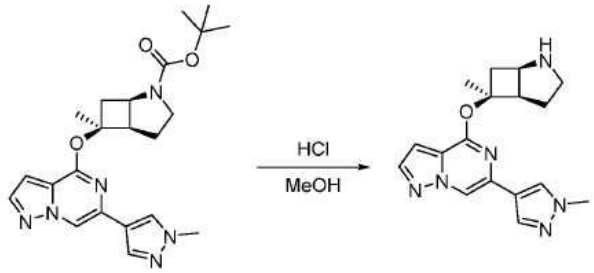


[2070]

[2071] rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(55.0g, 134mmol)를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(42.0g, 202mmol), K_2CO_3(35.0g, 253mmol), 다이옥산(300mℓ) 및 물(100mℓ)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 RT에서 교반하고, 그 다음 N_2로 탈기시켰다. Pd-PEPPSI™-IPr(500mg, 0.734mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 N_2 하에서 45분 동안 95℃까지 가열시켰다. 이 반응물을 RT까지 냉각시키고, 물(300mℓ) 및 EtOAc(200mℓ)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 층을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(300mℓ)로 추출하고, 합한 유기층을 농축시켜 걸쭉한 암적/갈색 오일을 제공하였다. 이 물질을 DCM(200mℓ)으로 희석

시키고, Celite® 패드로 여과하고, 적은 부피로 농축시켰다. 적색 용액을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 25% EtOAc에서 EtOAc)로 정제시켜 rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(55.6g, 98% 수율)를 제공하였다. LC-MS: m/z = 447.1 $(M + Na)^+$

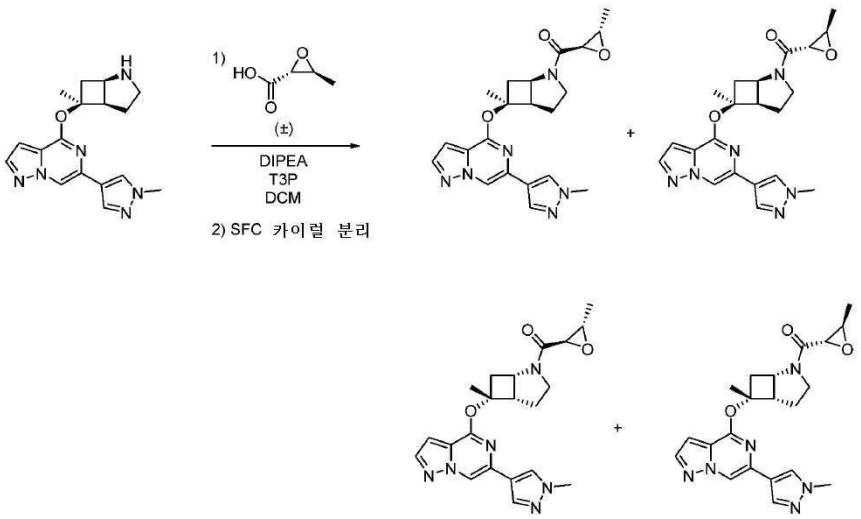
[2072] *3. rac-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(((1R,5R,6S)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[2073]

[2074] rac-tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(55.0g, 130mmol)를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 MeOH(300mℓ)을 첨가하고, 용액을 빙욕에서 15분 동안 냉각시키고, 그 다음 HCl(다이옥산 중의 4.0M, 100mℓ)을 15분에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT까지 가온시키고, 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 적은 부피로 농축시켜 걸쭉한 암갈색 오일을 제공하였다. 혼합물을 3:1 EtOAc:EtOH(300mℓ)로 희석시키고, 그 다음 격렬하게 교반하면서 이 혼합물을 가열시켜 모든 고체를 완전히 용해시켰다. 갈색 용액을 RT까지 냉각시키고, 농축시켜 약 100mℓ의 용매를 제거하였다. 생성된 슬러리를 여과하여 고체를 수집하고, 3:1 EtOAc:EtOH(100 내지 150mℓ)로 헹궈서 rac-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(((1R,5R,6S)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(42.5g, 86% 수율)을 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다.

[2075] *4. ((1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)((2R,3S)-3-메틸옥시란-2-일)메탄온, ((1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)((2S,3R)-3-메틸옥시란-2-일)메탄온, ((1S,5S,6R)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)((2R,3S)-3-메틸옥시란-2-일)메탄온 및 ((1S,5S,6R)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)((2R,3R)-3-메틸옥시란-2-일)메탄온의 합성*



[2076]

[2077] 바이알에 rac-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-(((1R,5R,6S)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진(150mg, 0.46mmol), DCM(4.0mℓ), DIPEA(200㎕, 1.15mmol) 및 rac-(2R,3S)-3-메틸옥시란-2-카복실산(90.0mg, 0.882mmol), 그 다음 T3P(600mg, 0.943mmol, DMF 중의 50% 용액)를 첨가하고, 이 반응물을 밀봉하고, 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc에서 3:1 EtOAc:EtOH로)로 직접 정제시켜 투명한 무색 필름, rac-((1R,5R,6R)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-

a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)((2S,3R)-3-메틸옥시란-2-일)메탄온(180㎎, 95% 수율)을 제공하였다.

[2078] 이 물질(180㎎)을 MeOH(18㎖)에 용해시키고, 카이럴 SFC(CHIRALPAK IA 30×250㎜, 5㎛ 칼럼; 20%(1:1) MeOH:DCM, 0.1% DMEA 함유, CO_2); 유량 = 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분리시켜 하기를 제공하였다:

[2079] **실시예 194**, 피크 1, 제1 용리 이성질체(E1); (32.0㎎, 92.7% ee, Rf=2.98분). LC/MS: m/z = 431.3 (M + Na)+.

[2080] **실시예 195**, 피크 2, 제2 용리 이성질체(E2); (27.0㎎, 98.9% ee, Rf=4.11분). LC/MS: m/z = 431.3 (M + Na)+.

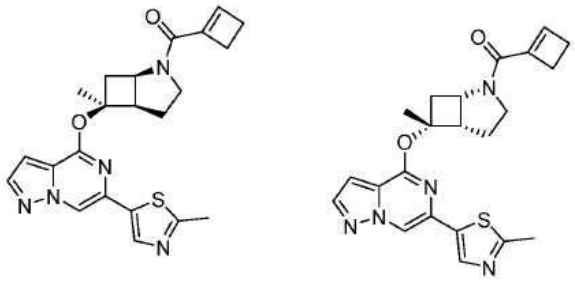
[2081] 2개 화합물의 혼합물(Rf=2.61분)과 함께 이것을 카이럴 SFC(LUX Cellulose-4 LC 30×250㎜, 3㎛ 칼럼; 30% (1:1) MeOH:DCM, 0.1% DMEA 함유, CO_2); 유량 = 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)시켜 하기를 제공하였다:

[2082] **실시예 192**, 피크 3, 제3 용리 이성질체(E3); (42.3㎎, 98.7% ee, Rf=2.54분). LC/MS: m/z = 431.3 (M + Na)+

[2083] **실시예 193**, 피크 4, 제4 용리 이성질체(E4); (39.7㎎, 100% ee, Rf=2.62분). LC/MS: m/z = 431.3 $(M + Na)^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.23-1.33 (m, 3 H) 1.82 (d, *J*=14.53 Hz, 3 H) 1.88-2.08 (m, 1 H) 1.88-2.09 (m, 1 H) 2.10-2.44 (m, 3 H) 2.80-3.06 (m, 1 H) 3.45-3.53 (m, 1 H) 3.55-3.85 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.27-4.45 (m, 1 H) 6.82 (br s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.00 (d, *J*=1.45 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H).

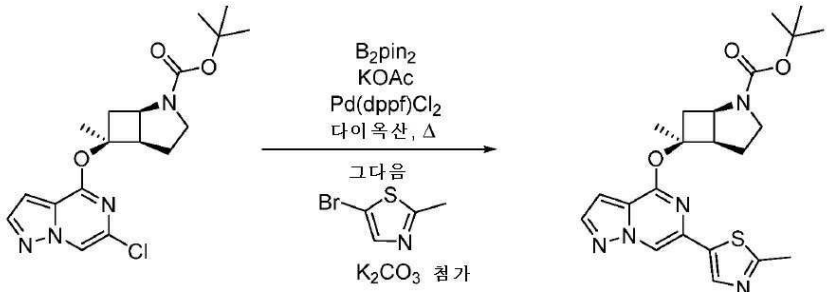
[2084] 분리된 생성물의 절대 입체화학 및 상대 입체화학을 임의의 배정하였다.

[2085] **실시예 196**: 사이클로부트-1-엔-1-일((1*R*,5*R*,6*S*)-6-메틸-6-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)메탄온 및 사이클로부트-1-엔-1-일((1S,5S,6R)-6-메틸-6-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)메탄온



[2086]

[2087] *1. 라세미체 tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트의 합성*

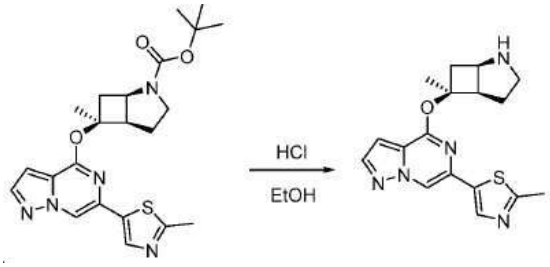


[2088]

[2089] 라세미체 tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-((6-클로로피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(단계 1, 실시예 192, 2.7g, 7.1㎜ol)를 함유하는 바이알에 다이옥산(15㎖)을 첨가하고, 10분 동안 용액을 N_2로 퍼징하였다. Pd(dppf)Cl_2:CH_2Cl_2(500㎎, 0.612㎜ol), KOAc(2.0g, 20.4㎜ol) 및 비스(피나콜레이토)다이보론(3.5g, 13.8㎜ol)을 첨가하고, 혼합물을 N_2로 퍼징하고, 그 다음 바이알을 밀봉하고, 90℃에서 7시간 동안 가열시켰다. 조물질 반응 혼합물을 K_2CO_3(2.0g, 14.5㎜ol) 및 5-브로모-2-메틸-티아졸(1.5g,

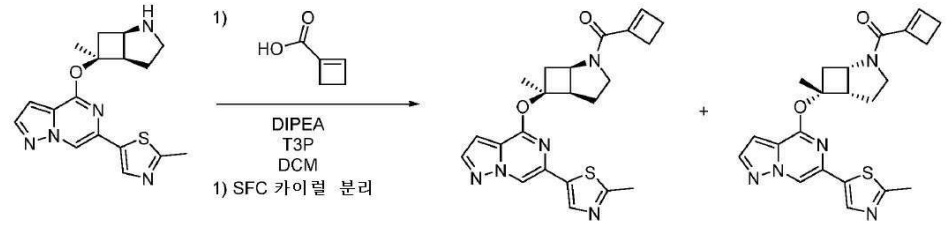
8.4mmol)을 함유하는 바이알로 옮기고, 물(5.0mℓ)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 90℃ 교반 플레이트에 놓았다. 이 반응물을 45분 동안 교반하였다, 그 다음 RT까지 밤새 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(20mℓ)로 희석시키고, EtOAc(3×25mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 정제시켜 투명한 황색 오일, 라세미체 tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(2.5g, 56% 수율)를 제공하였다. LCMS: *m/z* = 442.3 $(M + H)^+$.

[2090] *2. 라세미체 2-메틸-5-(4-(((1R,5R,6S)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)티아졸 하이드로클로라이드의 합성*

[2091] 

[2092] 라세미체 tert-부틸 (1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실레이트(2.5g, 4.0mmol)를 함유하는 바이알에 HCl(EtOH 중의 1.25M, 15mℓ)을 첨가하고, 이 반응물을 30℃에서, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 35℃까지 가온시키고, 추가로 5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 EtOAc(15mℓ)로 희석시키고, EtOAc(10mℓ)로 헹구면서 여과지를 통해서 여과하여 고체를 수집하고, 그 다음 건조시켜 라세미체2-메틸-5-(4-(((1R,5R,6S)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)티아졸 하이드로클로라이드(1.33g, 89% 수율)를 제공하였다. LC-MS: *m/z* = 342.3 $(M + H)^+$.

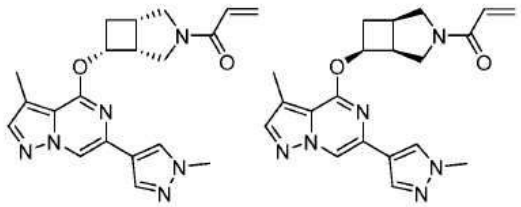
[2093] *3. 사이클로부트-1-엔-1-일((1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)메탄온의 합성*

[2094] 

[2095] 바이알에 사이클로부텐-1-카복실산(51.9mg, 0.53mmol), 그 다음 라세미체 2-메틸-5-(4-(((1R,5R,6S)-6-메틸-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진-6-일)티아졸 하이드로클로라이드(100mg, 0.26mmol)을 함유하는 스톡 용액, DCM(3.0mℓ) 및 DIPEA(150㎕ 0.861mmol)를 첨가하였다. RT에서 교반하면서 이 혼합물에 T3P(168mg, 0.264mmol, DMF 중의 50% 용액)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 그 다음 35℃에서 밤새 교반하였다. 이 반응물을 농축 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피(헵타에서 3:1 EtOAc:EtOH)로 정제시켜 라세미체 사이클로부트-1-엔-1-일((1R,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(2-메틸티아졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-일)메탄온을 투명한 진갈색 오일(70.0mg, 63% 수율)을 제공하였다. LCMS: m/z = 422.2 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.81 (d, *J*=6.71 Hz, 3 H) 1.85-1.94 (m, 1 H) 1.98-2.18 (m, 1 H) 2.23-2.31 (m, 1 H) 2.32-2.42 (m, 3 H) 2.58-2.64 (m, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 2.78-2.91 (m, 1 H) 3.22-3.46 (m, 1 H) 3.52-3.66 (m, 1 H) 3.69-3.82 (m, 1 H) 4.31-4.45 (m, 1 H) 6.49 (d, *J*=19.53 Hz, 1 H) 6.89-6.94 (m, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.10 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 9.08 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H).

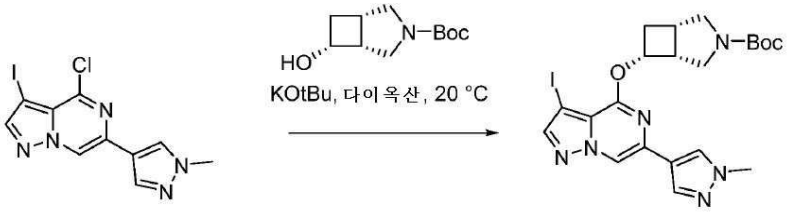
[2096] 이 라세미체 물질을 카이럴 SFC(CHIRALPAK IB 30×250mm, 5㎛ 칼럼; 20% MeOH, CO_2; 유량 = 100mℓ/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 추가로 정제시켜, 제1 용리 피크 **(실시예 196)**, E1(1.0mg, 100% ee, Rf=2.81분) 및 제2 용리 피크, E2(1.0mg, 93.1% ee, Rf=2.96분)를 제공하였다.

[2097] **실시예 197 및 198**: 1-((1S,5R,6R)-6-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1R,5S,6S)-6-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온



[2098]

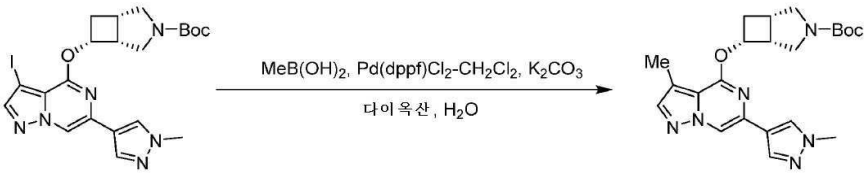
[2099] *1. rac-tert-부틸 (1R,5S,6S)-6-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트의 합성*



[2100]

[2101] 바이알에 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(350mg, 0.973 mol), rac-tert-부틸 (1S,5R,6R)-6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트(250mg, 1.17mmol) 및 THF(2mℓ)를 첨가하였다. 이 혼합물을 RT에서 5분 동안 교반하고, 그 다음 KOtBu(1.0M, 1mℓ)를 첨가하였다. 이 반응물을 10분 동안 RT에서 교반하고, 그 다음 농축 건조시켰다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 직접 정제시켜 회백색 고체, tert-부틸 (1S,5R,6R)-6-(3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트(490mg, 94%)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 537.0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.81 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.35 (q, J=7.9 Hz, 1H), 3.82-3.90 (m, 4H), 3.38-3.54 (m, 2H), 3.06-3.28 (m, 2H), 2.70-2.89 (m, 2H), 1.83-1.99 (m, 1H), 1.26-1.50 (m, 9H).

[2102] *2. rac-tert-부틸 (1S,5R,6R)-6-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트의 합성*

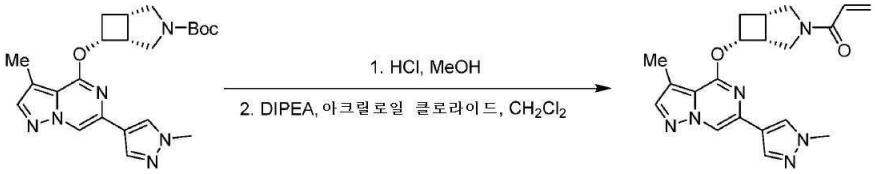


[2103]

[2104] 마이크로파 바이알에 메틸보론산(273mg, 4.57mmol), 탄산칼륨 (250mg, 1.81mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2:CH_2Cl_2(25mg, 0.031mmol), 그 다음 다이옥산(9mℓ) 중의 rac-tert-부틸 (1S,5R,6R)-6-(3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트(490mg, 0.914mmol)의 용액 및 물(2mℓ)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 그 다음 Biotage 마이크로파 반응기에서 120℃까지 1시간 동안 가열시켰다. 이 반응물을 RT까지 냉각시키고, 그 다음 물(10mℓ)로 희석시키고, EtOAc(4×10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축 건조시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 정제시켜 백색 고체, tert-부틸 (1S,5R,6R)-6-(3-메틸-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트(330mg, 64%)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 425.1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74-7.89 (m, 1H), 5.42 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 3.84-3.91 (m, 3H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.36-3.52 (m, 2H), 3.06-3.23 (m, 2H), 2.67-2.90 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.27-1.49 (m, 9H).

[2105] *3. rac-1-((1S,5R,6R)-6-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사*

이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온 하이드로클로라이드의 합성

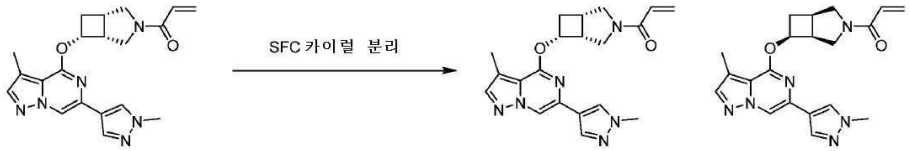


[2106]

[2107] rac-tert-부틸 (1S,5R,6R)-6-(3-메틸-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-카복실레이트(330㎎, 0.583㎜ol)를 함유하는 바이알에 HCl(1.25M, 6㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃까지 10분 동안 가열시키고, MeOH(10㎖)을 첨가하고, 이 반응물을 45℃에서 3시간 동안 정치시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 백색 고체, rac-4-(((1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)-3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(300㎎, 조물질)를 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 325.1.

[2108] RT에서 교반하면서 rac-4-(((1S,5R,6R)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)-3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(50㎎, 0.154㎜ol)를 함유하는 바이알에 DCM(3㎖) 및 DIPEA(74.2㎎, 0.574㎜ol)를 첨가하였다. 이 반응물을 -20℃까지 냉각시키고, 그 다음 아크릴로일 클로라이드(13.6㎎, 0.154㎜ol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 반응을 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH로)로 정제시켜 rac-1-((1S,5R,6R)-6-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온을 진갈색 오일(65㎎, 조물질)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 379.1.

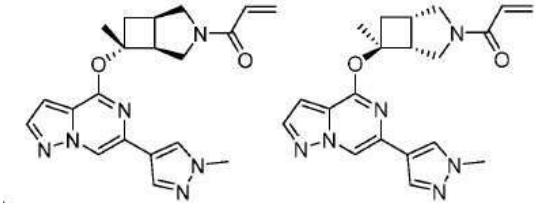
[2109] *4. 1-((1S,5R,6R)-6-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1R,5S,6S)-6-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온의 단리*



[2110]

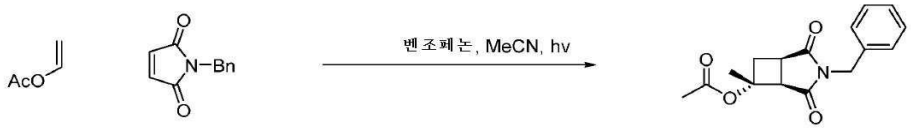
[2111] rac-1-((1S,5R,6R)-6-((3-메틸-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온(65㎎)을 카이럴 SFC 정제(LUX Cellulose-2 LC 30×250㎜, 5um, 40% MeOH, CO_2, 유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분리시키고, 그 다음 두번째로 카이럴 SFC(CHIRALPAK AD-H 30×250㎜, 5um, 40% MeOH, CO_2, 유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 정제시켜 제1 용리 피크**(실시예 197)**(E1)(8㎎, 12%, Rt = 2.81분, 100% ee) 및 제2 용리 피크**(실시예 198)**(E2)(8㎎, 12%, Rt = 3.20분, 97.26% ee)를 백색 고체로서 제공하였다.

[2112] **실시예 199 및 200**: 1-((1R,5S,6R)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1S,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온



[2113]

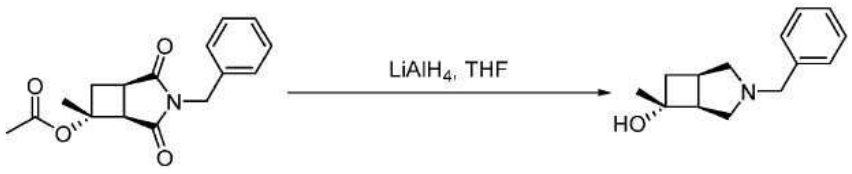
[2114] *1. rac-(1R,5R,6R)-3-벤질-6-메틸-2,4-다이옥소-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일 아세테이트의 합성*



[2115]

[2116] MeCN(350㎖) 중의 N-벤질말레이미드(10g, 53.4mmol), 아이소프로펜일 아세테이트(6.00g, 59.9mmol) 및 벤조페논(500mg, 2.74mmol)의 혼합물을 RT에서 UV 광 하에서 N_2 하에서 3일 동안 교반하였다. 이 반응물을 증발 건조시키고, 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 정제시켜 rac-(1R,5R,6R)-3-벤질-6-메틸-2,4-다이옥소-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일 아세테이트(2.2g, 14%)를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 288.1.

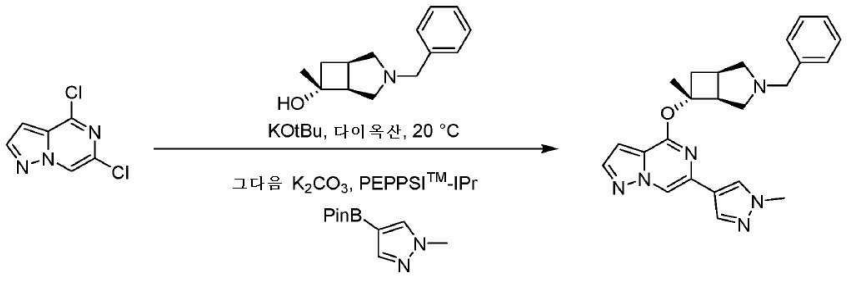
[2117] *2. rac-(1R,5S,6R)-3-벤질-6-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-올의 합성*



[2118]

[2119] $LiAlH_4$(THF 중의 2M, 1.32㎖)를 THF(3㎖) 중의 rac-(1R,5R,6R)-3-벤질-6-메틸-2,4-다이옥소-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일 아세테이트(200mg, 0.696mmol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하고, 이 반응물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 이 반응물을 빙욕에서 냉각시키고, 물(2㎖)을 서서히 첨가하고, 그 다음 30% NaOH(1㎖)를 첨가하여 겔 유사 고체가 형성되었다. 혼합물을 침전시키고, 유기층을 수집하였다. 남아있는 고체를 따뜻한 THF(3×10㎖)로 헹궜다. 합한 유기물을 진공에서 증발 건조시켜 투명한 오일을 제공하였고, 이것을 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH로, 2% 다이에틸아민 함유)로 정제시켜 rac-(1R,5S,6R)-3-벤질-6-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-올을 투명한 오일(95mg, 63%)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 218.1.

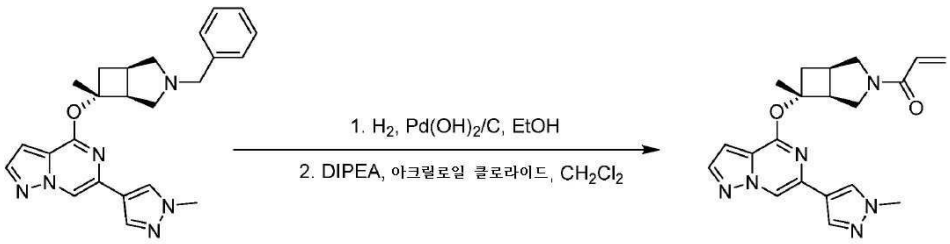
[2120] *3. rac-4-(((1R,5S,6R)-3-벤질-6-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[2121]

[2122] KOtBu(1M THF, 437㎕)를 THF(3㎖) 중의 rac-(1R,5S,6R)-3-벤질-6-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-올(95mg, 0.437mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 진공에서 증발 건조시켰다. 생성된 칼륨염을 THF(3㎖)에 용해시키고, 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(85mg, 0.452mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 RT에서 교반하였다. 이 반응물을 증발 건조시키고, 잔류물에 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(225mg, 1.08mmol), 탄산칼륨(200mg, 1.45mmol), PEPPSI™-IPr(15mg, 0.022mmol), 다이옥산(3㎖) 및 물(1㎖)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 25분 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 10㎖ 물로 희석시키고, EtOAc(3×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 증발 건조시키고, 크로마토그래피(헵탄에서 EtOAc로)로 정제시켜 rac-4-(((1R,5S,6R)-3-벤질-6-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(160mg, 88%)을 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 415.2.

[2123] *4. rac-1-((1S,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

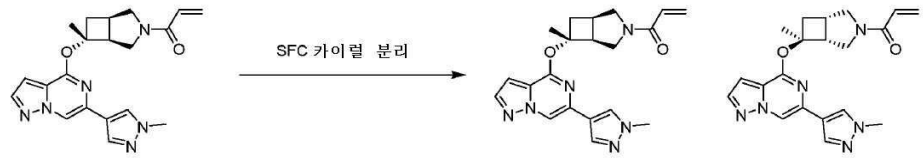


[2124]

[2125] 파트 1: $Pd(OH)_2/C$(150mg, 0.213mmol, 20% 순도)를 EtOH(5mℓ) 중의 rac-4-(((1R,5S,6R)-3-벤질-6-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(160mg, 0.386mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 H_2 풍선으로 퍼징하고, 그 다음 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite® 패드로 여과하고, 패드를 3:1 EtOAc:EtOH(50mℓ)로 세척하였다. 합한 유기물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH로, 2% 다이에틸아민 함유)로 정제시켜 rac-1-((1S,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온(40mg, 32%)을 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 325.1.

[2126] 파트 2: -20℃에서 아크릴로일 클로라이드(11.2mg, 0.123mmol)를 DCM(5mℓ) 중의 rac-1-((1S,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온(40mg, 0.123mmol)의 용액 및 DIPEA(47.8mg, 0.37mmol)에 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이 반응물을 크로마토그래피(헵탄에서 3:1 EtOAc:EtOH로)로 정제시켜 rac-1-((1S,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온을 무색 오일로서 제공하였다(35mg, 75%). ESI-MS $(M+H)^+$: 379.2.

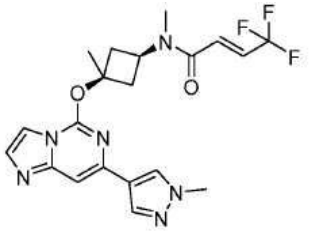
[2127] *5. 1-((1R,5S,6R)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1S,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온의 단리*



[2128]

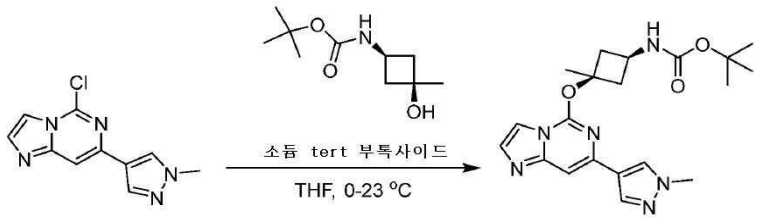
[2129] rac-1-((1S,5R,6S)-6-메틸-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)프로프-2-엔-1-온(35mg)을 카이럴 SFC 정제(LUX Cellulose-2 LC 30×250mm, 5㎛, 40% MeOH, CO_2, 유량: 100mℓ/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 분리시켜 2개의 생성물을 제1 용리 피크**(실시예 199)**(E1)(9mg, 25%, 3.33분, 95.6% ee) 및 제2 용리 피크**(실시예 200)**(E2)(9mg, 25%, 3.93분, 95.95% ee)로서 제공하였다.

[2130] **실시예 201**: (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드.



[2131]

[2132] *1. tert-부틸 ((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[2133]

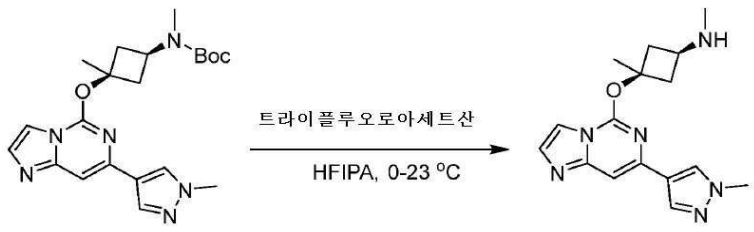
[2134] NaOtBu(348mg, 3.62mmol)를 무수 THF(5mℓ) 중의 tert-부틸 ((1r,3r)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(501mg, 2.49mmol)의 얼음 냉각 용액에 나누어 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반한 후 5-클로로-7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘(469mg, 2.01mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT까지 가온시키고, 45분 동안 교반하였다. 물로 반응을 정지시키고, EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10-70% 3:1 EtOAc: EtOH 헵탄 중의)로 정제시켜 tert-부틸 ((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 백색 고체로서 제공하였다(796mg, 100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (dd, J=0.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 3.91-3.88 (m, 3H), 3.88-3.77 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

[2135] *2. tert-부틸 메틸((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*

[2136]

[2137] -25℃에서 N_2 하에서 THF(1M, 7mℓ) 중의 KHMDS를 무수 THF(10mℓ) 중의 tert-부틸 메틸((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(796mg, 2.00mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 -25℃에서 10분 동안 교반한 후, MeI(0.3mℓ, 4.82mmol)를 적가하고, 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 물로 반응을 정지시키고, EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 15-85% 3:1 EtOAc:EtOH)로 정제시켜 tert-부틸 메틸((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 백색 고체로서 제공하였다(168mg, 20%) . ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.52-3.98 (m, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.79-2.72 (m, 3H), 2.72-2.62 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[2138] *3. (1s,3s)-N,3-다이메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트의 합성*

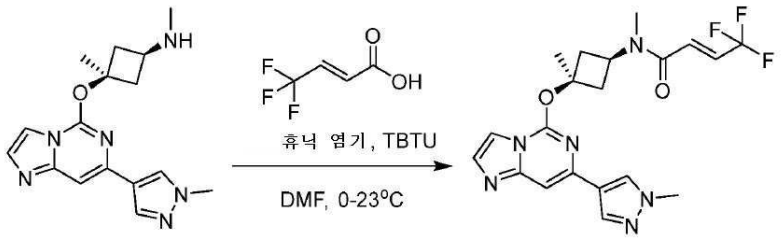


[2139]

[2140] 0℃에서 TFA(0.1mℓ, 1.31mmol)를 IPA(2.8mℓ) 중의 tert-부틸 메틸((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(168mg, 0.407mmol)에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발 건조시켜 (1s,3s)-N,3-다이메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트를 무색 필

름으로서 제공하였다(173mg, 100%). ESI-MS (M+H)$^+$: 313.1.

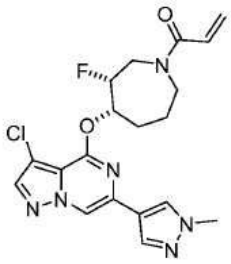
[2141] *4. (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드의 합성*



[2142]

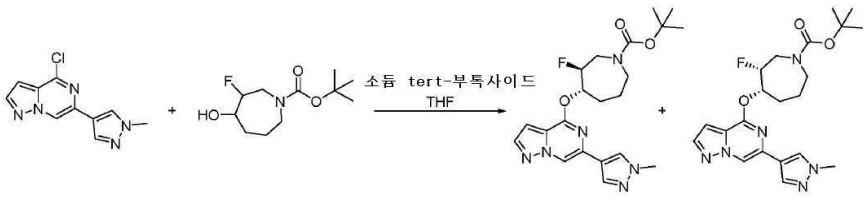
[2143] DIPEA(0.6㎖, 3.44mmol) 및 TBTU(461mg, 1.44mmol)를 무수 DMF(2㎖) 중의 (1s,3s)-N,3-다이메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트(173mg, 0.46mmol) 및 (E)-4,4,4-트라이플루오로부트-2-엔오산(160mg, 1.14mmol)의 얼음 냉각된 혼합물에 첨가하고, 이 반응물을 18시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 희석시키고, DCM(x3)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC(Waters XSelect CSH C18, 100×50㎜, 5㎜; 5-75% MeCN/H_2O + 0.2% NH_4OH)로 정제시켜 (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드(66.4mg, 28%)를 제공하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 435.1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ = 8.22 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50-7.24 (m, 2H), 6.81-6.70 (m, 1H), 4.73-4.48 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.03-2.90 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H).

[2144] 실시예 202: rac-1-((3R,4S)-4-((3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-플루오로아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온



[2145]

[2146] *1. rac-tert-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-아제판-1-카복실레이트 및 rac-tert-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-아제판-1-카복실레이트의 합성.*



[2147]

[2148] 0℃에서 NaOtBu(2M, 1.5㎖)를 무수 THF(10㎖) 중의 tert-부틸 3-플루오로-4-하이드록시아제판-1-카복실레이트(406mg, 1.74mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반한 후 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(390mg, 1.67mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 20-65% EtOAc/헵탄)로 정제시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다.

[2149] 피크 1; rac-tert-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-아제판-1-카복실레이트(200mg, 28%). ESI-MS (M+H)$^+$: 431.2.

[2150] 피크 2; rac-tert-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-아제판-1-카복실레이트(250mg, 35%). ESI-MS (M+H)$^+$: 431.2.

[2151] *2. rac-tert-부틸 (3R,4S)-4-((3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-플루오로-아제판-1-카복실레이트의 합성.*

[2152]

[2153] N-클로로석신이미드(96.2mg, 0.72mmol)를 무수 DCM(2㎖) 중의 rac-tert-부틸 (3R,4S)-3-플루오로-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-아제판-1-카복실레이트(62mg, 0.144mmol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 진공에서 증발 건조시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 10-30%(3:1 EtOAc:EtOH))로 정제시켜 rac-tert-부틸 (3R,4S)-4-((3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-플루오로-아제판-1-카복실레이트를 제공하였다(40mg, 60%). ESI-MS (M+H)$^+$: 465.2.

[2154] *3. rac-3-클로로-4-(((3R,4S)-3-플루오로아제판-4-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 트라이플루오로아세테이트의 합성*

[2155]

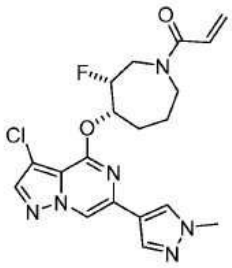
[2156] TFA(74.1mg, 0.650mmol)를 DCM(5㎖) 중의 rac-tert-부틸 (3R,4S)-4-((3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-플루오로-아제판-1-카복실레이트(40mg, 0.086mmol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 증발 건조시켜 rac-3-클로로-4-(((3R,4S)-3-플루오로아제판-4-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 트라이플루오로아세테이트를 연황색 오일(31mg, 99%)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 365.2.

[2157] *4. rac-1-((3R,4S)-4-((3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-플루오로아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

[2158]

[2159] 아크릴로일 클로라이드(11.5mg, 0.127mmol)를 무수 THF(5mℓ) 중의 rac-3-클로로-4-(((3R,4S)-3-플루오로아제판-4-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(31mg, 0.085mmol) 및 DIPEA(274mg, 2.12mmol)의 용액에 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 3분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$로 반응을 정지시키고, 2상 혼합물을 헥산 중의 15-75%(3:1 EtOAc/EtOH)로 용리시키는 실리카겔 칼럼에 로딩하여 rac-1-((3R,4S)-4-((3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-플루오로아제판-1-일)프로프-2-엔-1-온을 백색 고체로서 제공하였다(5mg, 14%). ESI-MS (M+H)$^+$: 419.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, *J* = 6.02 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.78, 2.26 Hz, 1H), 6.60-6.79 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.61-5.71 (m, 1H), 4.94-5.16 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.56-3.87 (m, 3H), 3.36 (dt, *J* = 13.68, 6.96, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.88 (dt, *J* = 6.71, 3.29, 1H).

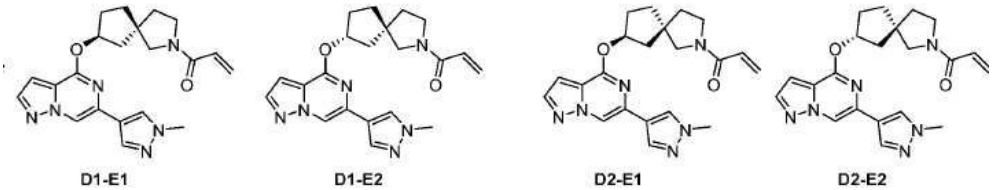
[2160] **실시예 203**: rac-1-((3S,4S)-4-((3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-플루오로사이클로헵트yl)프로프-2-엔-1-온



[2161]

[2162] 실시예 202에 대해서 기재된 것과 유사한 3단계 방법을 사용하여 rac-tert-부틸 (3S,4S)-3-플루오로-4-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-아제판-1-카복실레이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. ESI-MS (M+H)+: 419.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.51-6.66 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.53-5.67 (m, 1H), 4.72-4.84 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.51-3.77 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 2H).

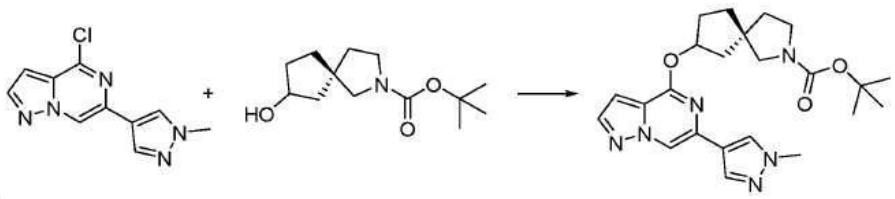
[2163] **실시예 204, 205, 206 및 207**: 1-((5S,7S)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난-2-일)프로프-2-엔-1-온, 1-((5S,7R)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난-2-일)프로프-2-엔-1-온, 1-((5R,7S)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난-2-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((5R,7R)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난-2-일)프로프-2-엔-1-온의 합성



[2164]

[2165] 이성질체의 상대 및 절대 입체화학을 임의로 배정하였다.

[2166] *1. rac-tert-부틸 (5S)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트의 합성*

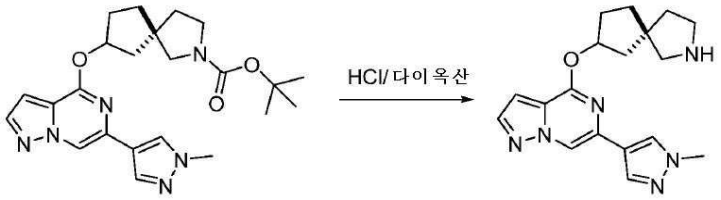


[2167]

[2168] NaOtBu(0.94mℓ, THF 중의 2M)를 THF(12mℓ) 중의 rac-tert-부틸 (5R)-7-하이드록시-2-아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트(250mg, 1.04mmol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 4-클로로-6-(1-메

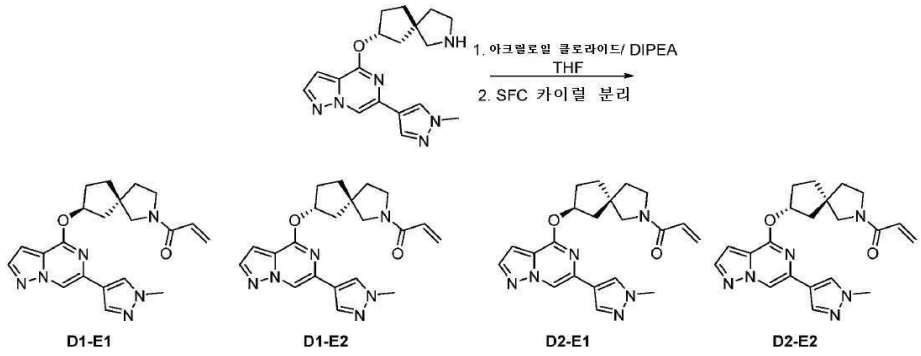
틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(220mg, 0.942mmol)을 첨가하고, 교반을 3.5시간 동안 RT에서 교반하였다. 물로 반응을 정지시키고, EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헵탄 중 0-35% (3:1 EtOAc/EtOH))로 정제시켜 rac-tert-부틸 (5S)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난e-2-카복실레이트를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 439.3.

[2169] *2. rac-4-(((5S)-2-아자스피로[4.4]노난-7-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드의 합성*

[2170] 

[2171] HCl(다이옥산 중의 4M, 3.1mℓ)을 rac-tert-부틸 (5S)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트(360mg, 0.821mmol)에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 증발 건조시켜 rac-4-(((5S)-2-아자스피로[4.4]노난-7-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드 연황색 오일로서 제공하였다(280mg, 100%). ESI-MS $(M+H)^+$: 339.2.

[2172] *3. 1-((5S,7S)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난-2-일)프로프-2-엔-1-온, 1-((5S,7R)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난-2-일)프로프-2-엔-1-온,*
1-((5R,7S)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난-2-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((5R,7R)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난-2-일)프로프-2-엔-1-온의 합성

[2173] 

[2174] DIPEA(1.07g, 8.30mmol)를 무수 THF(5mℓ) 중의 rac-4-(((5S)-2-아자스피로[4.4]노난-7-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드(140mg, 0.41mmol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하고, 그 다음 아크릴로일 클로라이드(56.2mg, 1.24mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 3분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$로 반응을 정지시키고, 2상 혼합물을 헥산 중의 15-75%(3:1 EtOAc/EtOH)로 용리시키는 실리카겔 칼럼에 로딩하여 rac-tert-부틸 (5S)-7-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-2-아자스피로[4.4]노난e-2-카복실레이트(225mg, 69%)를 백색 고체로서 제공하였다. 이 물질을 SFC(AD-H 칼럼, 30% MeOH 사용, 개질제 없음, CO2(유량: 100mℓ/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)에 의해서 2개의 부분입체이성질체(D1 및 D2)로 분리시켰다.

[2175] 부분입체이성질체 1(D1)를 카이럴 SFC 크로마토그래피(Chiralpak 1A 30×250㎜, 5um AD-H 칼럼. 방법: 35% iPrOH, 개질제 없음, CO2(유량: 100mℓ/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃))로 분리시켜 하기를 제공하였다:

[2176] **실시예 204**, 피크 1 제1 용리 이성질체(D1-E1); (10.6mg, 100% ee). ESI-MS (M+H)$^+$: 393.9, Rf=4.79분.

[2177] **실시예 205**, 피크 2, 제2 용리 이성질체(D1-E2); (9.6mg, 100% ee). ESI-MS (M+H)$^+$: 393.9, Rf=4.85분. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.79-7.90 (m, 3H), 6.72 (m, 1H), 6.38-6.49 (m, 2H), 5.69-5.77 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 2.25-2.33 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 5H), 1.73-1.82 (m, 1H).

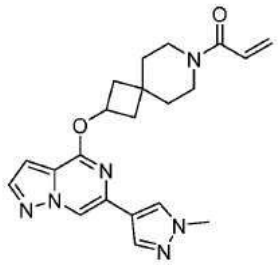
[2178] 부분입체이성질체 2를 카이럴 SFC 크로마토그래피(Chiralpak 1A 30×250㎜, 5um AD-H 칼럼. 방법: 40% EtOH, 개질제 없음, CO2(유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃))로 분리시켜 하기를 제공하였다:

[2179] **실시예 206**, 피크 1, 제1 용리 이성질체(D2-E1); (43.7mg, 99.6% ee). ESI-MS (M+H)$^+$: 393.9, Rf=4.09분.

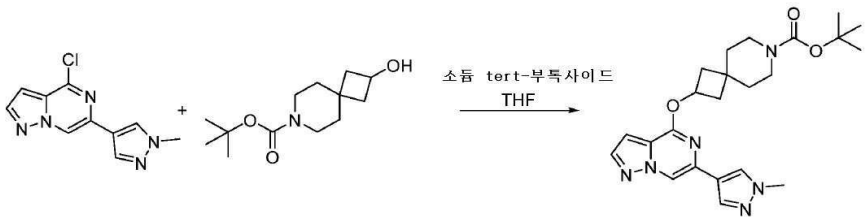
[2180] **실시예 207**, 피크 2, 제2 용리 이성질체(D2-E1); (43.5mg, 100% ee). ESI-MS (M+H)$^+$: 393.9, Rf=5.03분.

[2181] 이성질체의 상대 및 절대 입체화학을 임의로 배정하였다.

[2182] **실시예 208**: 1-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)프로프-2-엔-1-온

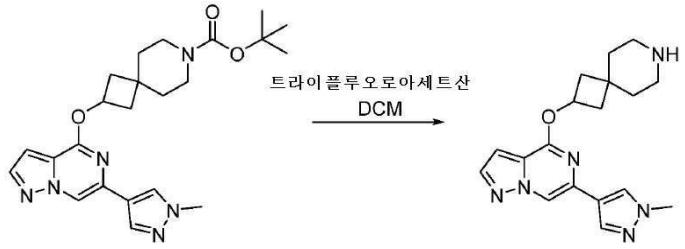
[2183] 

[2184] *1.tert-부틸 2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카복실레이트의 합성*

[2185] 

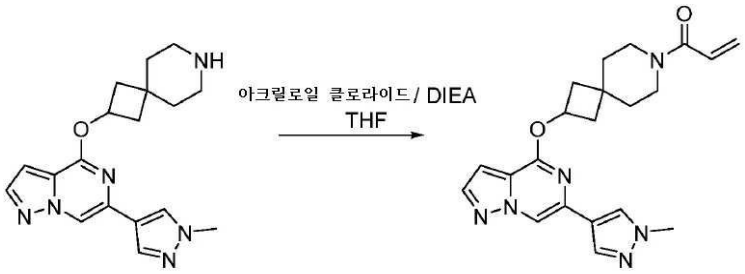
[2186] NaO^{t}Bu(THF 중의 2M, 0.565㎖)를 무수 THF(10㎖) 중의 tert-부틸 2-하이드록시-7-아자스피로[3.5]노난-7-카복실레이트(150mg, 0.622mmol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반한 후 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(132mg, 0.565mmol) 및 생성된 혼합물을 RT에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO2, 헵탄 중 0-35%(3:1 EtOAc:EtOH))로 정제시켜 tert-부틸 2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카복실레이트를 백색 고체로서 제공하였다(170mg, 69%). ESI-MS (M+H)$^+$: 439.3.

[2187] *2. 4-((7-아자스피로[3.5]노난-2-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성.*

[2188] 

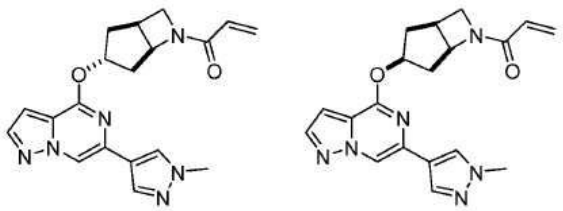
[2189] TFA(0.224㎖, 2.93mmol)를 무수 DCM(1㎖) 중의 tert-부틸 2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카복실레이트(170mg, 0.387mmol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT까지 가온시키고, 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 증발 건조시켜 4-(7-아자스피로[3.5]노난-2-일옥시)-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진을 황색 필름으로서 제공하였고(131mg, 100%), 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 339.2.

[2190] *3. 1-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

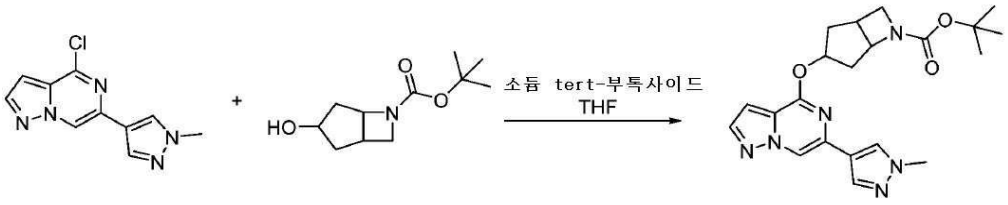
[2191] 

[2192] THF 중의 4-((7-아자스피로[3.5]노난-2-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(145mg, 0.428mmol) 및 DIPEA(1.11g, 8.57mmol)의 얼음 냉각 용액을 RT에서 5분 동안 교반한 후, 아크릴로일 클로라이드(58.2mg, 0.643mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 3분 동안 교반하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응정지시켰다. 생성된 2상 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중의 (15-75%(3:1 EtOAc: EtOH))시켜 1-(2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)프로프-2-엔-1-온을 백색 고체로서 제공하였다(110mg, 65%). ESI-MS $(M+H)^+$: 393.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (m, 1H), 7.85-7.88 9M, 2H), 7.75 (M, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.58-6.60 (m, 1H), 6.26-6.28 (m, 1H), 5.66-5.68 (br d, J = 9.79, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.46 (br s, 1H), 2.57 (br s, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.68-1.74 (m, 4H).

[2193] **실시예 209 및 210**: rac-((1S,3R,5S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온 및 rac-1-((1S,3S,5S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온

[2194] 

[2195] *1. tert-부틸 3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-카복실레이트의 합성*



[2196]

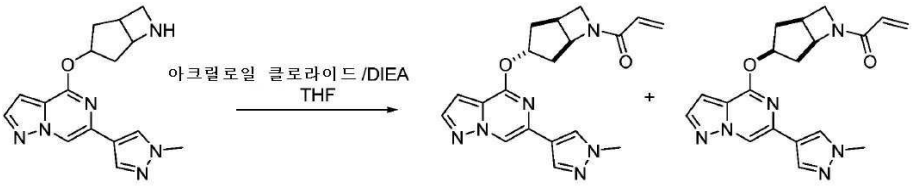
[2197] NaOtBu(THF 중의 1M, 2.13㎖)를 무수 THF(5㎖) 중의 tert-부틸 3-하이드록시-6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-카복실레이트(250㎎, 1.07㎜ol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하고, 혼합물을 45분 동안 교반하고, 그 다음 4-클로로-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진을 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 희석시키고, EtOAc(x3)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헵탄 중 0-35%(3:1 EtOAc:EtOH))로 정제시켜 rac-tert-부틸 3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-카복실레이트를 황색 발포체로서 제공하였다(150㎎, 35%). ESI-MS $(M+H)^+$: 411.2.

[2198] *2. 4-((6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 트라이플루오로아세테이트의 합성*

[2199]

[2200] TFA(315㎎, 2.76㎜ol)를 무수 DCM(5㎖) 중의 4-((6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(150㎎, 0.365㎜ol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT까지 가온시키고, 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켜 4-((6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진 트라이플루오로아세테이트를 황색 오일(113㎎, 100%)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 311.1.

[2201] *3. rac-((1S,3R,5S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온 및 rac-1-((1S,3S,5S)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-6-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[2202]

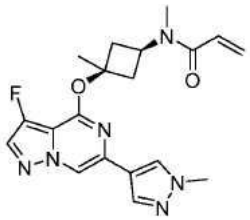
[2203] THF(5㎖) 중의 4-((6-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-3-일]옥시]-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(67㎎, 0.216㎜ol) 및 DIPEA(557㎎, 4.32㎜ol)의 얼음 냉각 용액을 RT에서 5분 동안 교반한 후, 아크릴로일 클로라이드(29.3㎎, 0.324㎜ol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 3분 동안 교반하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응정지시켰다. 생성된 2상 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중의 (15-75% (3:1 EtOAc: EtOH))로 정제시켜 2개의 부분입체이성질체를 백색 고체로서 제공하였다.

[2204] **실시예 209** 피크 1(10㎎, 13%); ESI-MS $(M+H)^+$: 365.2; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.65-7.77 (m, 2H), 6.59-6.70 (m, 1H), 6.28-6.43 (m, 1H), 6.08-6.27 (m,1H), 5.81-5.98 (m, 1H), 5.58-5.71 (m, 1H), 4.89 (q, J = 6.27 Hz, 1H), 4.15-4.34 (m, 1H), 3.88 (d, J = 9.79 Hz, 3H), 3.59-3.82 (m, 1H), 2.73-3.17 (m, 2H), 2.44 (td, J = 13.05, 6.27Hz, 1H), 1.64-2.01 (m,

2H).

[2205] **실시예 210** 피크 2(22mg, 28%); ESI-MS (M+H)$^+$: 365.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (t, J = 0.88 Hz, 1H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 6.43-6.78 (m, 1H) 6.08-6.28 (m, 2H), 5.95-6.08 (m, 1H), 5.50-5.63 (m, 1H), 4.89-5.00 (m, 1H), 4.06-4.33 (m, 1H), 3.83-4.02 (m, 4H), 3.02-3.15 (m, 1H), 2.50-2.93 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 1H), 1.88-2.11 (m, 2H).

[2206] **실시예 211**: N-((1s,3s)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드



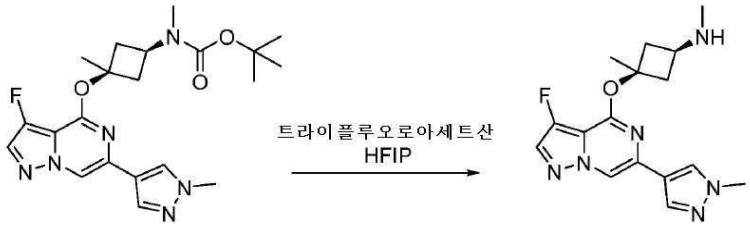
[2207]

[2208] *1. tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*

[2209]

[2210] BuLi(2.5M, 0.156mℓ)을 -78℃에서 THF(3mℓ) 중의 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(150mg, 0.278mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 20분 동안 교반한 후, N-플루오로벤젠설폰이미드(123mg, 0.39mmol)를 첨가하고, 교반을 추가로 1시간 동안 계속하였다. 수성 NH_4Cl로 반응을 정지시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중의 0-25%(3:1 EtOAc:EtOH))로 정제시켜 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트를 비정질 고체로서 제공하였다(50mg, 42%). ESI-MS (M+H)$^+$: 431.2.

[2211] *2. (1s,3s)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N,3-다이메틸사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트의 합성*



[2212]

[2213] TFA(90mg, 0.79mmol)를 HFIP(5mℓ) 중의 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(170mg, 0.395mmol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 90분 동안 교반하고, 진공에서 증발 건조시켜 (1s,3s)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N,3-다이메틸사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트를 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)$^+$: 331.1.

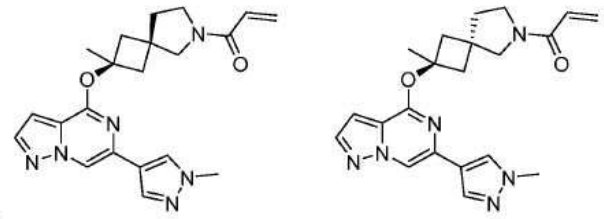
[2214] *2. N-((1s,3s)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부*

틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성

[2215]

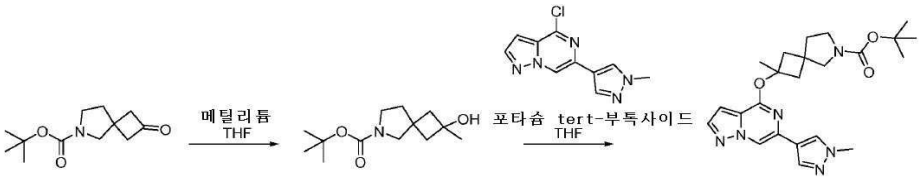
[2216] THF(5㎖) 중의 (1s,3s)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N,3-다이메틸사이클로부탄-1-아민 트라이플루오로아세테이트(42.9㎎, 0.130㎜ol) 및 DIPEA(419㎎, 3.24㎜ol)의 얼음 냉각 용액을 RT에서 5분 동안 교반하고, 그 다음 아크릴로일 클로라이드(17.6㎎, 0.195㎜ol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 8분 동안 교반하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응정지시켰다. 생성된 2상 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중의 (15-75%(3:1 EtOAc:EtOH))시켜 N-((1s,3s)-3-((3-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드(10㎎, 20%)를 백색 고체로서 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 385.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 6.53-6.58 (m, 1H), 6.30-6.35 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.80-2.84 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 1.86 (s, 3H).

[2217] **실시예 212 및 213**: rac-1-((2s,4r)-2-메틸-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온 및 rac-1-((2r,4s)-2-메틸-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온



[2218]

[2219] *1. tert-부틸 2-메틸-2-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-카복실레이트의 합성*



[2220]

[2221] -78℃에서 메틸 리튬(1.6M, 2.77㎖)을 THF(10㎖) 중의 tert-부틸 2-옥소-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-카복실레이트(500㎎, 2.22㎜ol)의 용액에 서서히 첨가하고, 이 반응물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄으로 반응정지시키고, EtOAc(25㎖)로 희석시키고, 포화 수성 NH_4Cl, 물 및 염수로 세척하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켜 tert-부틸 2-하이드록시-2-메틸-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-카복실레이트를 제공하고, 이것을 무수 THF(10㎖)에 용해시켰다. 이러한 얼음 냉각된 용액에 KOtBu(2M, 0.44㎖)를 첨가하고, 10분 동안 교반한 후, 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(186㎎, 0.795㎜ol)을 첨가하고, 교반을 18시간 동안 RT에서 계속하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 EtOAc에 취하고, 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(SiO2, 헵탄 중 (0-35%(3:1 EtOAc:EtOH))로 정제시켜 tert-부틸 2-메틸-2-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-카복실레이트를 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 439.2.

[2222] *2. 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((2-메틸-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진 트라이플루*

오로아세테이트의 합성

[2223]

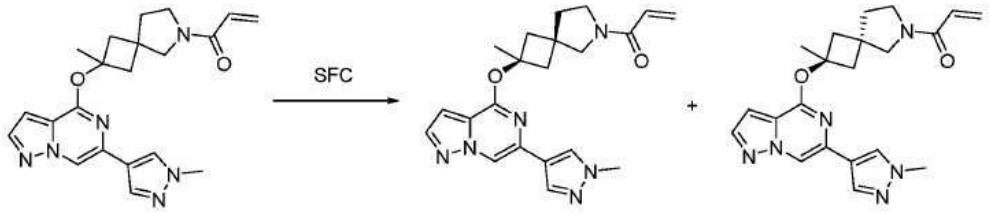
[2224] TFA(865mg, 7.59mmol)를 HFIP(3mℓ) 중의 tert-부틸 2-메틸-2-[6-(1-메틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일]옥시-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-카복실레이트(349mg, 0.795mmol)의 얼음 냉각된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2.5시간 동안 교반하고, 진공에서 증발 건조시켜 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((2-메틸-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진 트라이플루오로아세테이트를 연황색 오일(245mg, 91%)로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 339.1.

[2225] *3. 1-(2-메틸-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

[2226]

[2227] THF(5mℓ) 중의 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((2-메틸-6-아자스피로[3.4]옥탄-2-일)옥시)피라졸로[1,5-a]피라진 트라이플루오로아세테이트(250mg, 0.739mmol) 및 DIPEA(2.29g, 18.5mmol)의 얼음 냉각 용액을 RT에서 5분 동안 교반한 후 아크릴로일 클로라이드(100mg, 1.11mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 24시간 동안 교반하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 반응정지시켰다. 생성된 2상 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산 중의 (15-75% (3:1 EtOAc: EtOH))로 정제시켜 1-(2-메틸-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온을 제공하였다. ESI-MS $(M+H)^+$: 393.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12-8.26 (m, 1H), 7.89 (t, J = 2.38 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 6.69-6.75 (m, 1H), 6.32-6.49 (m, 2H), 5.62-5.76 (m, 1H), 3.97-40.3 (m, 3H), 3.50-3.60 (m, 4H), 2.61-2.78 (m, 2H), 2.39-2.58 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 3H).

[2228] *4. rac-1-((2s,4r)-2-메틸-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온 및 rac-1-((2r,4s)-2-메틸-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온의 제조*



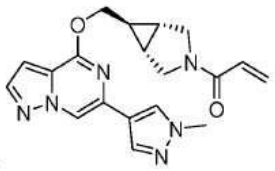
[2229]

[2230] 1-(2-메틸-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-일)프로프-2-엔-1-온(28.9mg, 0.074mmol)을 SFC(LUX Cellulose-4 LC 30×250mm, 5mm 칼럼. 방법: 40% MeOH, CO_2(유량: 100mℓ/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 정제시켜 2개의 부분입체이성질체를 제공하였다.

[2231] **실시예 212** 피크 1(Rf: 2.88분, 98.88% ee). ESI-MS (M+H)$^+$: 393.2.

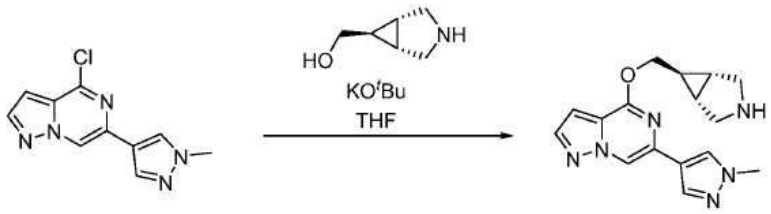
[2232] **실시예 213** 피크 2(Rf: 3.36분, 96.12% ee.). ESI-MS (M+H)$^+$: 393.2.

[2233] **실시예 214**: 1-((1*R*,5*S*,6*r*)-6-(((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로프-2-엔-1-온



[2234]

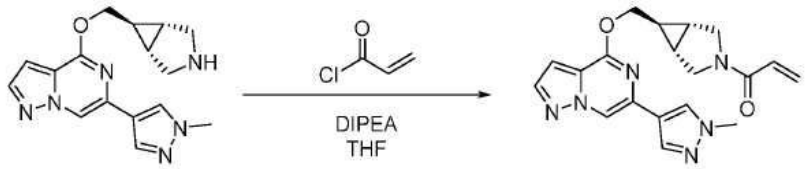
[2235] *1. 4-(((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*



[2236]

[2237] RT에서 THF(4㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(100㎎, 428㎛ol) 및 ((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)MeOH(61㎎, 535㎛ol)의 용액에 KOtBu(120㎎, 1.1㎜ol)를 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc(25㎖)로 희석시키고, 포화 수성 NH_4Cl(10㎖), 물(10㎖) 및 염수(10㎖)로 세척하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켜 4-(((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진을 연주황색 잔류물로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다(100% 수율로 가정). LCMS m/z = 311.0 (M+H)$^+$.

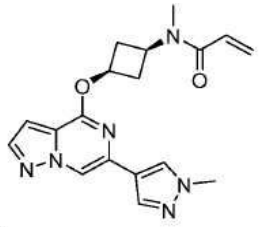
[2238] *2. 1-((1R,5S,6r)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[2239]

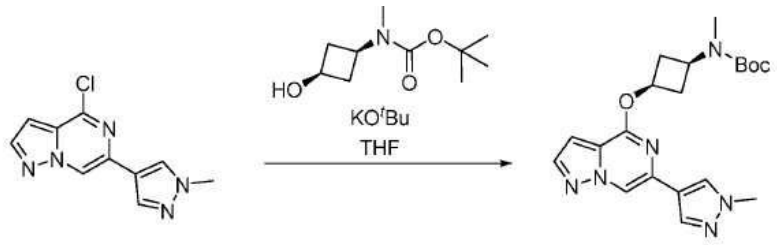
[2240] 조물질 4-(((1R,5S,6r)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(132㎎, 425㎛ol)으로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 27과 동일한 방식으로 1-((1R,5S,6r)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로프-2-엔-1-온을 합성하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 표제 화합물(112㎎, 72% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 387.1 (M+Na)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 아세토나이트릴-d_3) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H), 6.79 (d, *J*=3.05 Hz, 1H), 6.43-6.55 (m, 1H), 6.11-6.23 (m, 1H), 5.63 (dd, *J*=2.44, 10.38 Hz, 1H), 4.46-4.57 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.68 (dd, *J*=4.27, 10.38 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J*=4.88, 12.21 Hz, 1H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.25 (tt, *J*=3.66, 7.02 Hz, 1H).

[2241] **실시예 215**: *N*-메틸-*N*-((시스)-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드



[2242]

[2243] *1. tert-부틸 메틸((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[2244]

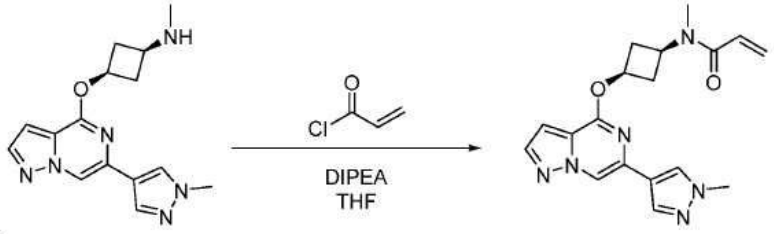
[2245] tert-부틸 ((시스)-3-하이드록시사이클로부틸)(메틸)카바메이트(750mg, 3.7mmol)로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 214와 동일한 방식으로 tert-부틸 메틸((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 합성하였다. 조물질 표제 화합물을 연주황색 잔류물(100% 수율로 가정)로서 얻었고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 399.1 $(M+H)^+$.

[2246] *2. (시스)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*

[2247]

[2248] RT에서 DCM(9mℓ) 중의 조물질 tert-부틸 메틸((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(1.35g, 3.4mmol)의 용액에 TFA(3mℓ)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50mℓ)로 희석시키고, 그 다음 격렬하게 교반하면서 포화 수성 $NaHCO_3$(50mℓ)를 조심해서 첨가하였다. 생성된 유기상을 분리시키고, 물(10mℓ) 및 염수(10mℓ)로 세척하고, 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 (1s,3s)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민을 오렌지색 오일로서 제공하였다(100% 가정). LCMS m/z = 299.0 $(M+H)^+$.

[2249] *3. N-메틸-N-((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



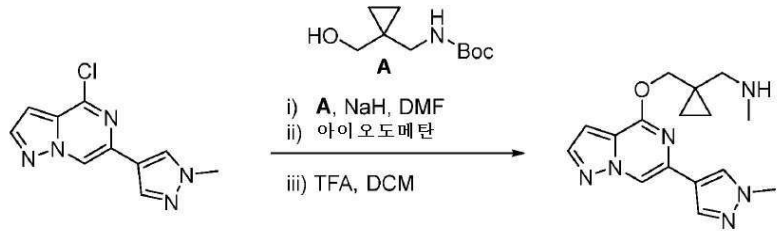
[2250]

[2251] 조물질 (시스)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(250mg, 0.838mmol)으로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 27과 동일한 방식으로 N-메틸-N-((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드를 합성하였다. 물질을

칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 10-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 N-메틸-N-((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드(209mg, 71%)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 375.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeCN-d_3) δ ppm 8.32 (d, *J*=1.22 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 6.60-6.76 (m, 2H), 6.15 (br d, *J*=14.65 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J*=2.44, 10.38 Hz, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.25-4.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.80-3.09 (m, 5H), 2.30-2.55 (m, 2H)

[2252] **실시예 216**: *N*-메틸-*N*-((1-(((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로프로필)메틸)아크릴아마이드

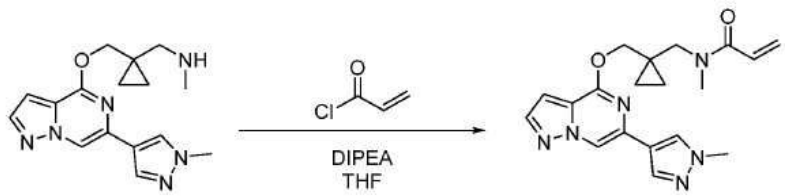
[2253] *1. N-메틸-1-(1-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로프로필)메탄아민의 합성*



[2254]

[2255] tert-부틸 ((1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)메틸)카바메이트(47mg, 0.235mmol)로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 185와 동일한 방식으로 (1r,3r)-N-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민을 합성하였다. 조물질을 절반으로 나누고, 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다(100% 수율 가정). LCMS m/z = 313.1 $(M+H)^+$.

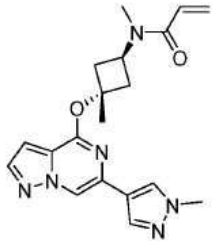
[2256] *2. N-메틸-N-((1-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로프로필)메틸)아크릴아마이드의 합성*



[2257]

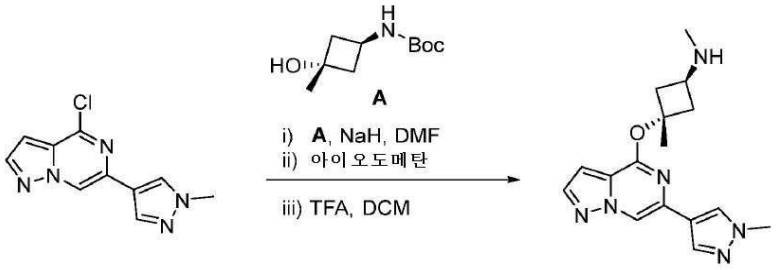
[2258] 조물질 N-메틸-1-(1-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로프로필)메탄아민(33mg, 0.107mmol)으로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 27와 동일한 방식으로 N-메틸-N-((1-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로프로필)메틸)아크릴아마이드를 합성하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 10-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 N-메틸-N-((1-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)사이클로프로필)메틸)아크릴아마이드(209 mg, 71% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 389.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, 아세토나이트릴-d_3) δ ppm 8.29-8.40 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (dd, *J*=2.14, 12.51 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.61-6.90 (m, 2H), 5.93-6.06 (m, 1H), 5.24-5.61 (m, 1H), 4.29-4.49 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.00-3.21 (m, 3H), 0.66-0.84 (m, 4H).

[2259] **실시예 217**: *N*-메틸-*N*-((1*r*,3*r*)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드



[2260]

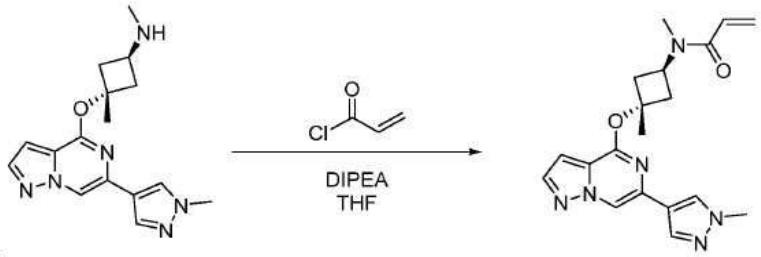
[2261] *1. (1r,3r)-N,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*



[2262]

[2263] tert-부틸 ((1r,3r)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(47mg, 0.235mmol)로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 185와 동일한 방식으로 (1r,3r)-N,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민을 합성하였다. 조물질을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다(100% 수율 가정). LCMS m/z = 313.1 $(M+H)^+$.

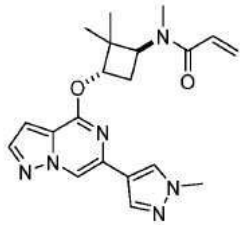
[2264] *2. N-메틸-N-((1r,3r)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



[2265]

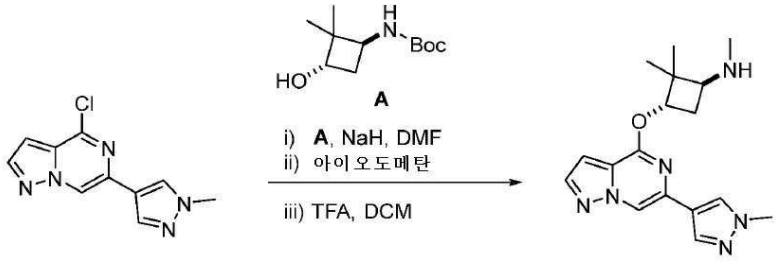
[2266] 조물질 (1r,3r)-N,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(22mg, 0.071mmol)으로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 27과 동일한 방식으로 N-메틸-N-((1r,3r)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드를 합성하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 10-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 N-메틸-N-((1r,3r)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드(7mg, 28% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 389.1 $(M+Na)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 아세토나이트릴-d_3) δ 8.34 ppm (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.44 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.73-6.80 (m, 1H), 6.62 (br s, 1H), 5.92-6.29 (m, 1H), 5.34-5.75 (m, 1H), 4.61-5.12 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.98 (br s, 5H), 2.42-2.66 (m, 2H), 1.85 (s, 3H).

[2267] **실시예 218**: rac-N-((트랜스)-2,2-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드



[2268]

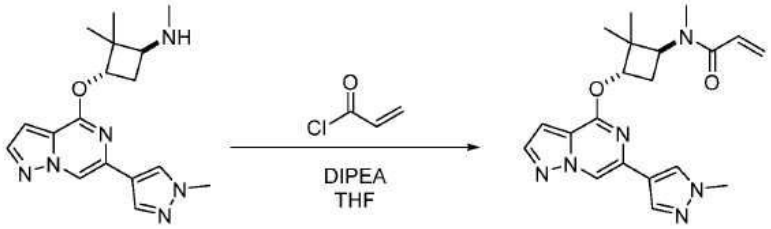
[2269] *1. rac-(트랜스)-N,2,2-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*



[2270]

[2271] rac-tert-부틸 ((트랜스)-3-하이드록시-2,2-다이메틸사이클로부틸)카바메이트(51mg, 0.235mmol)로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 185와 동일한 방식으로 rac-(트랜스)-N,2,2-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민을 합성하였다. 조물질을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다(100% 수율 가정). LCMS m/z = 327.1 $(M+H)^+$.

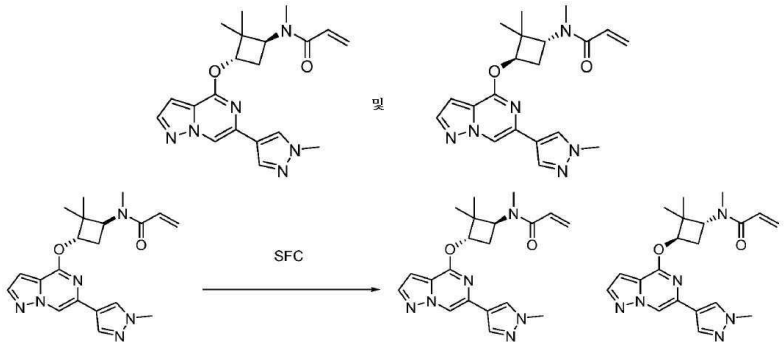
[2272] *2. rac-N-((트랜스)-2,2-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*



[2273]

[2274] 조물질 rac-(1S,3S)-N,2,2-트라이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(30mg, 0.092mmol)으로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 27과 동일한 방식으로 rac-N-((1s,3s)-2,2-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드를 합성하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 10-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 rac-N-((트랜스)-2,2-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드(29mg, 82% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 403.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, 아세토나이트릴-d_3) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.71 (d, *J*=1.22 Hz, 1H), 6.45-6.69 (m, 1H), 6.08 (dd, *J*=2.14, 16.79 Hz, 1H), 5.57 (br d, *J*=10.38 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.19-4.58 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.06 (br s, 3H), 2.81 (br s, 1H), 2.51-2.68 (m, 1H), 1.05-1.14 (m, 6H).

[2275] **실시예 219 및 220**: *N-((1S,3S)-2,2-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드 및 N-((1R,3R)-2,2-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드*

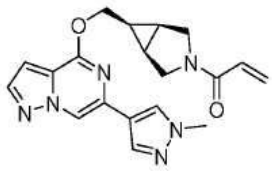
[2276] 

[2277] 분취용-SFC(CHIRALPAK OX-H 30×250㎜, 5um, 방법: 40% MeOH, 개질제 없음, CO_2(유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃))에 의해서 *rac*-N-((트랜스)-2,2-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드(실시예 218)로부터 표제 화합물을 제조하여 하기를 제공하였다:

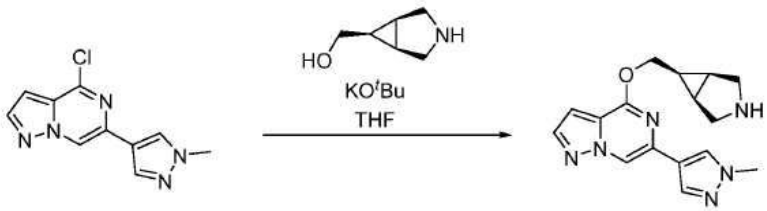
[2278] *피크 1, **실시예 21**. LCMS m/z = 403.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeCN-d_3) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.71 (d, *J*=1.22 Hz, 1H), 6.45-6.69 (m, 1H), 6.08 (dd, *J*=2.14, 16.79 Hz, 1H), 5.57 (br d, *J*=10.38 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.19-4.58 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.06 (br s, 3H), 2.81 (br s, 1H), 2.51-2.68 (m, 1H), 1.05-1.14 (m, 6H).

[2279] *피크 2, **실시예 220**. LCMS m/z = 403.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeCN-d_3) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.71 (d, *J*=1.22 Hz, 1H), 6.45-6.69 (m, 1H), 6.08 (dd, *J*=2.14, 16.79 Hz, 1H), 5.57 (br d, *J*=10.38 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.19-4.58 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.06 (br s, 3H), 2.81 (br s, 1H), 2.51-2.68 (m, 1H), 1.05-1.14 (m, 6H).

[2280] **실시예 221**: 1-((1*R*,5*S*,6*s*)-6-(((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로프-2-엔-1-온

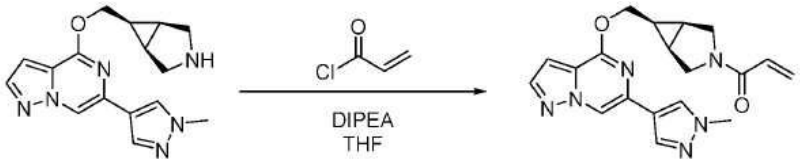
[2281] 

[2282] *1. 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진의 합성*

[2283] 

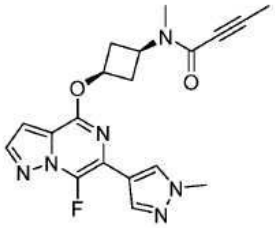
[2284] ((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메탄올(27㎎, 0.235㎜ol)로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 214와 동일한 방식으로 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진을 합성하였다. 조물질 표제 화합물을 연주황색 잔류물로서 얻었고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다(100% 수율로 가정). LCMS m/z = 311.0 $(M+H)^+$.

[2285] *2. 1-((1R,5S,6s)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*

[2286] 

[2287] 조물질 4-(((1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)메톡시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(66㎎, 0.213㎜ol)으로부터 출발한 것을 제외하고는 1-((1R,5S,6s)-6-(((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)프로프-2-엔-1-온을 실시예 27과 동일한 방식으로 합성하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 표제 화합물(37㎎, 48% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 387.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, 아세토나이트릴-d_3) δ ppm 8.24 (d, *J*=1.22 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=2.44 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.63-6.70 (m, 1H), 6.32-6.40 (m, 1H), 6.02-6.08 (m, 1H), 5.48 (dd, *J*=2.44, 10.38 Hz, 1H), 4.39-4.59 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50-3.73 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 3H).

[2288] <u>실시예 222</u>: N-((시스)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-*N*-메틸부트-2-인아마이드

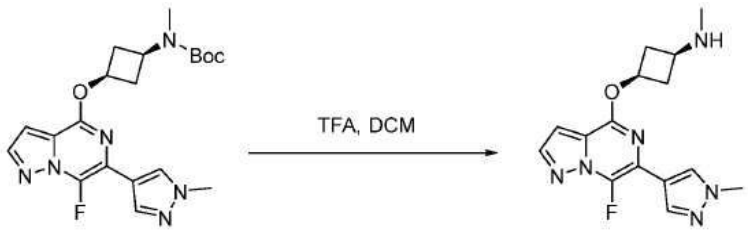
[2289] 

[2290] *1. tert-부틸 ((시스)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*

[2291]

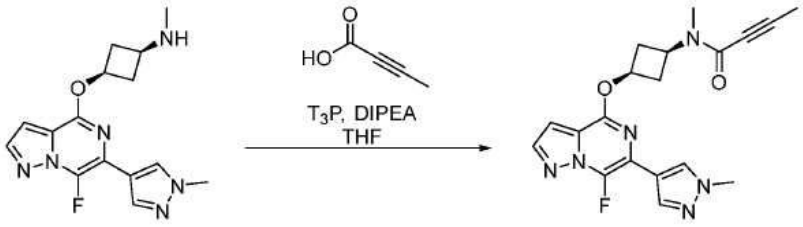
[2292] RT에서 아세토나이트릴(2.5㎖) 중의 tert-부틸 메틸((시스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(84㎎, 0.211㎜ol; 단계 1 실시예 215)의 용액에 셀렉트플루오르(93㎎, 0.264㎜ol)를 첨가하였다. 그 온도에서 15분 후, EtOAc(2㎖)를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과로 제거하고, 휘발성 물질을 제거하였다. 조물질 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 tert-부틸 ((시스)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(88㎎, 70% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 417.1 $(M+H)^+$.

[2293] *2. (시스)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로부탄-1-아민의 합성*

[2294] 

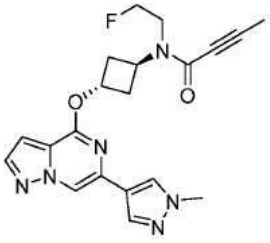
[2295] tert-부틸 ((1s,3s)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)(메틸)카바메이트(61mg, 0.146mmol)로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 215와 동일한 방식으로 (시스)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로부탄-1-아민을 합성하였다. (시스)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로부탄-1-아민을 연황색 잔류물로서 얻었고(100% 수율로 가정), 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 317.0 $(M+H)^+$.

[2296] *3. N-((시스)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸부트-2-인아마이드의 합성*

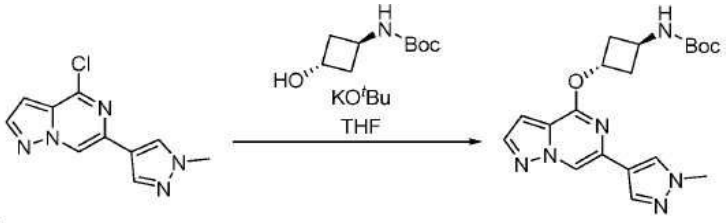
[2297] 

[2298] (시스)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N-메틸사이클로부탄-1-아민(31mg, 0.098mmol)로부터 출발하고, 2-부탄산(17mg, 0.196mmol)을 사용한 것을 제외하고는 **실시예 1(단계 3)**과 동일한 방식으로 N-((시스)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸부트-2-인아마이드를 합성하였다. 조물질을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 N-((시스)-3-((7-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)-N-메틸부트-2-인아마이드(38mg, 93% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 383.1 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.13 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J*=2.14, 3.97 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.55 Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 5.23 (quind, *J*=7.17, 14.65 Hz, 1H), 4.91-4.97 (m, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 3.99 (d, *J*=3.66 Hz, 3H), 2.92-3.06 (m, 4H), 2.42-2.64 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 3H).

[2299] **실시예** 223: *N*-(2-플루오로에틸)-*N*-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아마이드

[2300] 

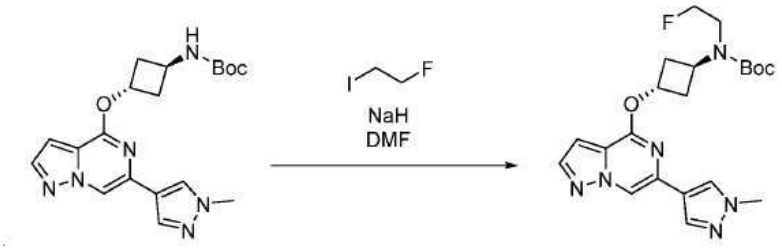
[2301] *1. tert-부틸 ((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*

[2302] 

[2303] tert-부틸 ((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 연주황색 잔류물로서 얻었고(100% 수율로 가정), 이것을 추가로 정제시키지 않고 tert-부틸 ((트랜스)-3-하

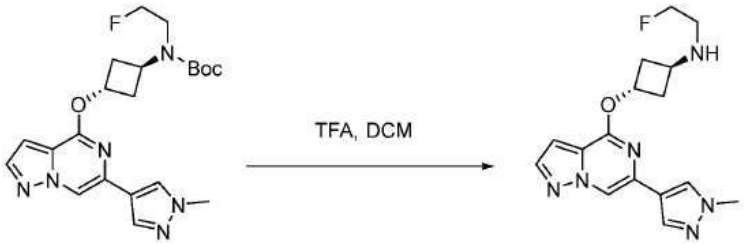
이드록시사이클로부틸)카바메이트(237㎎, 3.7㎜ol)로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 214와 동일한 방식으로 사용하였다. LCMS m/z = 399.1 $(M+H)^+$.

[2304] *2. tert-부틸 (2-플루오로에틸)((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*

[2305] 

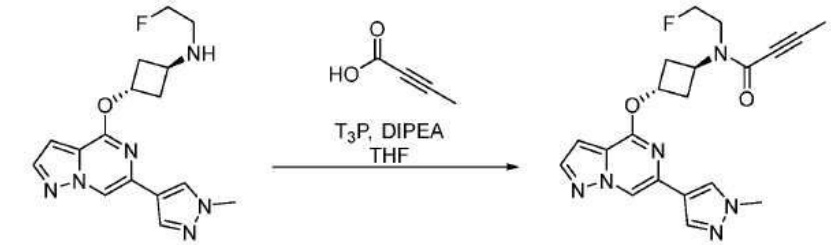
[2306] RT에서 DMF(2㎖) 중의 tert-부틸 (2-플루오로에틸)((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(87㎎, 0.226㎜ol) 및 1-플루오로-2-아이오도에탄(49㎎, 0.283㎜ol)의 용액에 수소화나트륨(18㎎, 0.453㎜ol)을 한번에 첨가하였다. 밤새 교반한 후 EtOAc(5㎖)를 격렬하게 교반되는 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 유기상을 포화 수성 $NaHCO_3$(5㎖), 물(5㎖) 및 염수(5㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 조물질 주황색 잔류물(100% 수율로 가정)을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LCMS m/z = 431.2 $(M+H)^+$.

[2307] *3. (트랜스)-N-(2-플루오로에틸)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*

[2308] 

[2309] tert-부틸 (2-플루오로에틸)((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(97㎎, 0.226㎜ol)로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 215와 동일한 방식으로 (트랜스)-N-(2-플루오로에틸)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민을 연한 황색 고체로서 합성하였고(100%로 가정), 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. LCMS m/z = 331.1 $(M+H)^+$.

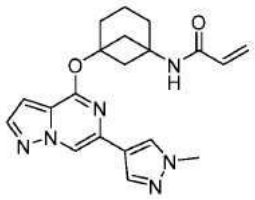
[2310] *4. N-(2-플루오로에틸)-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아마이드의 합성*

[2311] 

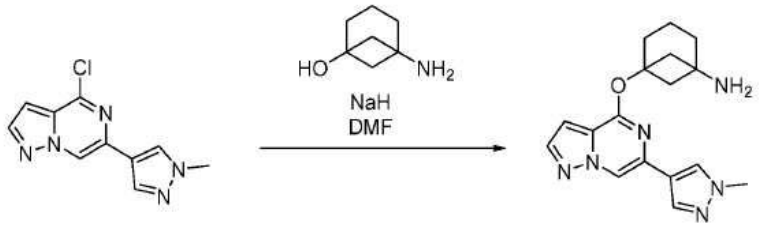
[2312] (트랜스)-N-(2-플루오로에틸)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(37㎎, 0.113㎜ol)으로부터 출발하고, 2-부탄산(14㎎, 0.170㎜ol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1(파트 3)과 동일한 방식으로 N-(2-플루오로에틸)-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아마이드를 합성하였다. 조물질을 분취용 HPLC(칼럼 Waters XSelect CSH Prep

C18 5㎛ OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5-60% 아세토나이트릴)로 정제시켜 N-(2-플루오로에틸)-N-((1r,3r)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아마이드(5㎎, 12% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 419.1 $(M+Na)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68-8.82 (m, 1H), 8.16 (d, *J*=8.55 Hz, 1H), 7.93-8.09 (m, 2H), 6.82-7.01 (m, 1H), 5.42-5.62 (m, 2H), 5.14-5.30 (m, 1H), 4.46-4.74 (m, 2H), 3.90 (m, 3H), 3.71-3.81 (m, 1H), 2.78-2.96 (m, 2H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.04 (d, *J*=10.99 Hz, 3H).

[2313] **실시예 224**: *N*-(5-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)아크릴아마이드

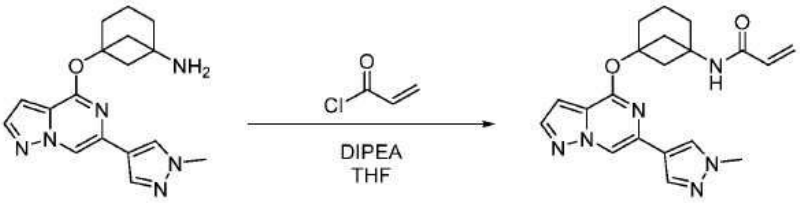
[2314] 

[2315] *1. 5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-아민의 합성*

[2316] 

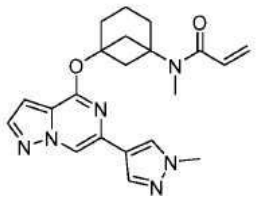
[2317] DMF(2.5㎖) 중의 4-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(50㎎, 214 μ㏖) 및 5-아미노바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-올(30㎎, 0.236㎜㏖)의 용액에 수소화나트륨(26㎎, 0.642㎜㏖)을 RT에서 한번에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열시키고, 다시 RT로 만들고, EtOH:EtOAc(1:3, 3㎖)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실리카 플러그에 로딩하고, 칼럼 크로마토그래피(12g SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-아민(36㎎, 52% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 325.1 $(M+H)^+$.

[2318] *2. N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)아크릴아마이드의 합성*

[2319] 

[2320] 조물질 5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-아민(35㎎, 0.108㎜㏖)으로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 27과 동일한 방식으로 N-메틸-N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)아크릴아마이드를 합성하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(12g SiO_2, 헵탄 중 10-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)아크릴아마이드(31㎎, 76% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 401.1 $(M+Na)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.41 (d, *J*=1.22 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=2.44 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J*=1.22, 2.44 Hz, 1H), 6.18-6.23 (m, 2H), 5.62 (dd, *J*=4.27, 7.32 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.33 (t, *J*=6.41 Hz, 2H), 1.96-2.08 (m, 4H).

[2321] **실시예 225**: *N*-메틸-*N*-(5-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)아크릴아마이드

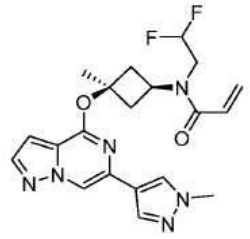
[2322] 

[2323] N-메틸-N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)아크릴아마이드의 합성

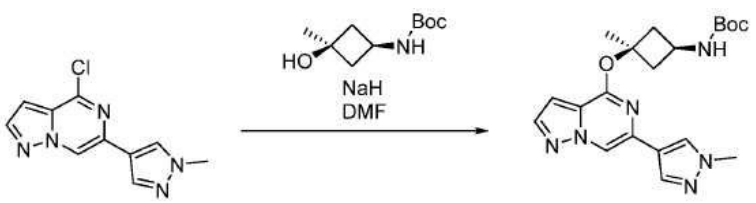
[2324]

[2325] RT에서 DMF(2㎖) 중의 N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)아크릴아마이드(24㎎, 0.063㎜ol) 및 아이오도메탄(14㎎, 0.095㎜ol)의 용액에 수소화나트륨(8㎎, 0.190㎜ol)을 첨가하였다. RT에서 추가 30분 후, 그것을 MeOH(100㎕)로 희석시키고, 반응 혼합물을 실리카 플러그에 로딩하고, 칼럼 크로마토그래피(12g SiO_2, 헵탄 중 10-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 N-메틸-N-(5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)바이사이클로[3.1.1]헵탄-1-일)아크릴아마이드(8.6㎎, 35% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 415.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.37-8.45 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=2.44 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 6.56-6.73 (m, 1H), 6.19 (dd, *J*=1.83, 16.48 Hz, 1H), 5.67-5.76 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.87 (br dd, *J*=2.14, 7.02 Hz, 2H), 2.27-2.61 (m, 4H), 1.95-2.14 (m, 4H).

[2326] **실시예 226**: *N*-(2,2-다이플루오로에틸)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드

[2327] 

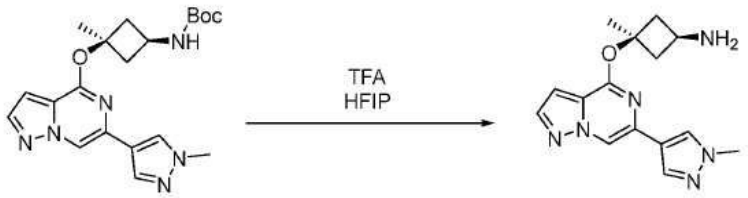
[2328] *1. tert-부틸 ((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*

[2329] 

[2330] tert-부틸 ((1s,3s)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(258㎎, 1.28㎜ol)로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 224와 동일한 방식으로 tert-부틸 ((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 합성하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(25㎖)로 희석시키고, 포화 수성 NH_4Cl(10㎖), 물(5㎖) 및 염수로 세척하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켜 tert-부틸 ((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카

바메이트를 연주황색 잔류물(100% 수율로 가정)로 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 399.2 $(M+H)^+$.

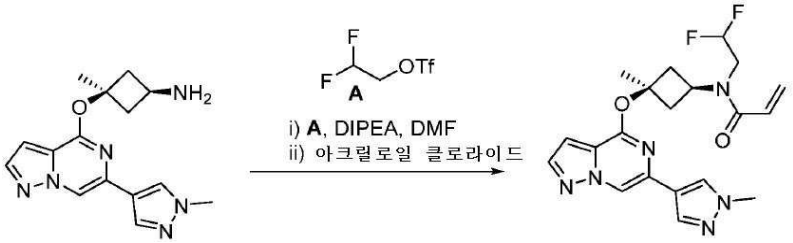
[2331] *2. (1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*



[2332]

[2333] 0℃에서 HFIP(10㎖) 중의 tert-부틸 ((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(478mg, 1.2mmol)의 용액에 TFA(275㎕, 2.4mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. EtOAc(50㎖)를 상기 혼합물에 첨가하고, 그 다음 포화 수성 $NaHCO_3$(25㎖)를 조심해서 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 물(10㎖) 및 염수(10㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 80-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 (1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(263mg, 74% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 299.0 $(M+H)^+$.

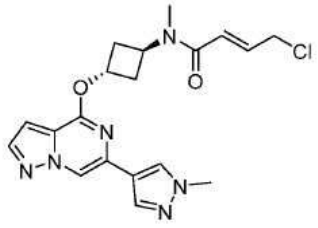
[2334] *3. N-(2,2-다이플루오로에틸)-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



[2335]

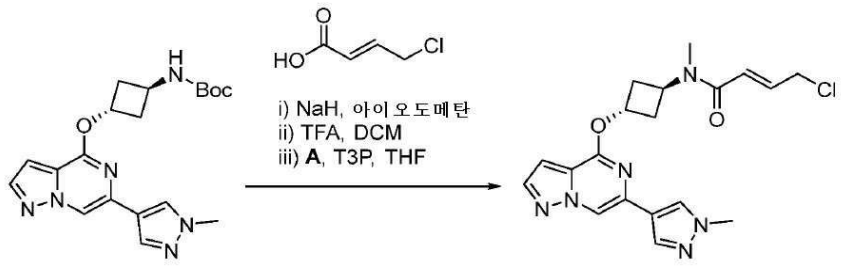
[2336] RT에서 DMF(2㎖) 중의 (1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(50mg, 0.168mmol) 및 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(40㎕, 0.190mmol)의 용액에 DIPEA(90㎕, 0.505mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 아크릴로일 클로라이드(30㎕, 0.340mmol)를 첨가하고, 교반을 RT에서 추가로 1시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(5㎖)로 희석시키고, 유기상을 분리시키고, 포화 수성 NH4Cl(5㎖), 물(5㎖) 및 염수(5㎖)로 세척하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 10-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3) 및 분취용 HPLC(칼럼 Waters XSelect CSH Prep C18 5㎛ OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5-75% 아세토나이트릴)로 정제시켜 N-(2,2-다이플루오로에틸)-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드(22mg, 32% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 439.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87-7.94 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.19-6.31 (m, 1H), 5.86-6.15 (m, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.20-4.54 (m, 1H), 3.69-4.04 (m, 5H), 2.89-2.98 (m, 2H), 2.71 (br s, 2H), 1.84 (s, 3H).

[2337] **실시예 227**: (*E*)-4-클로로-*N*-메틸-*N*-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드



[2338]

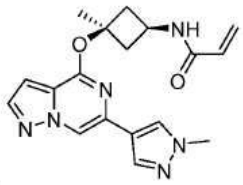
[2339] 1. (E)-4-클로로-N-메틸-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드의 합성



[2340]

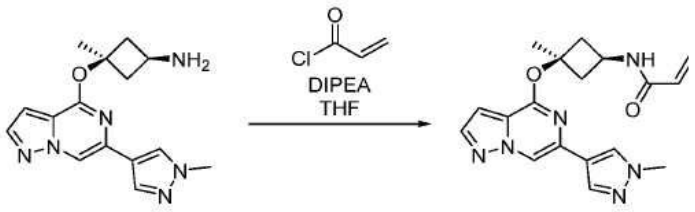
[2341] RT에서 DMF(5㎖) 중의 tert-부틸 ((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(101㎎, 0.264㎜ol) 및 아이오도메탄(25㎕, 0.528㎜ol)의 용액에 수소화나트륨(21㎎, 0.528㎜ol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 EtOAc(5㎖)로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(5㎖)를 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, (H_2O, 5㎖), 염수(5㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시키고 건조 증발시켰다. 잔류물을 DCM(2㎖)에 다시 용해시키고, TFA(750㎕)를 RT에서 첨가하였다. 1시간 후, RT에서 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 생성된 연황색 잔류물 및 (E)-4-클로로부트-2-엔오산(64㎎, 528㎛ol)을 THF(2㎖)에 용해시켰다. RT에서 DIPEA(230㎕, 1.32㎜ol), 그 다음 T3P(336㎎, 528㎛ol, 50% 순도)를 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(5㎖)로 희석시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$(5㎖)를 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 물(5㎖) 및 염수(5㎖)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 10-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3) 및 분취용 HPLC(칼럼 Waters XSelect CSH Prep C18 5㎛ OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5-60% 아세토나이트릴)로 정제시켜 (E)-4-클로로-N-메틸-N-((트랜스)-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드(5.4㎎, 5% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 423.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=2.44 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.94-7.22 (m, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.71-6.79 (m, 1H), 6.63 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.83-5.32 (m, 1H), 4.38 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.94-3.16 (m, 3H), 2.74-2.94 (m, 2H), 2.51-2.66 (m, 2H).

[2342] **실시예 228**: *N*-((1*s*,3*s*)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드



[2343]

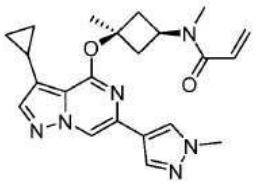
[2344] *N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성*



[2345]

[2346] (1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(51㎎, 0.171㎜ol)로부터 출발하고 DIPEA(150㎕, 0.855㎜ol) 및 아크릴로일 클로라이드(56㎕, 0.684㎜ol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 27과 동일한 방식으로 N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드를 합성하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드(25㎎, 42% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 375.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.38 (d, *J*=1.22 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=1.83 Hz, 1H), 6.72-6.76 (m, 1H), 6.16-6.25 (m, 2H), 5.64 (dd, *J*=3.66, 8.55 Hz, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.94 (ddd, *J*=3.05, 7.63, 10.07 Hz, 2H), 2.46-2.53 (m, 2H), 1.82 (s, 3H).

[2347] **실시예 229**: *N*-((1*s*,3*s*)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)-*N*-메틸아크릴아마이드



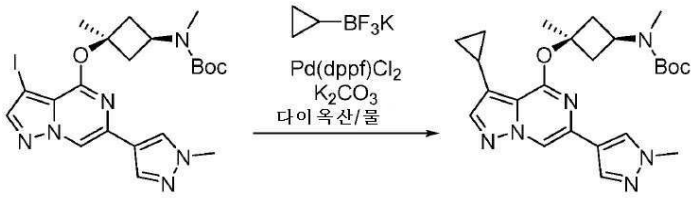
[2348]

[2349] *1. tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*

[2350]

[2351] DMF(12.5㎖) 중의 4-클로로-3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(893㎎, 2.48㎜ol) 및 tert-부틸 ((1s,3s)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)카바메이트(500㎎, 2.48㎜ol)의 용액에 수소화나트륨(298㎎, 7.45㎜ol)을 첨가하였다. 3시간 후 아이오도메탄(230㎕, 3.73㎜ol)을 첨가하고, 출발 물질이 LCMS로 소모될 때까지 교반을 계속하였다. 반응 혼합물에 EtOAc(25㎖)를 첨가하고, 생성된 유기상을 물(10㎖) 및 염수(10㎖)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(780㎎, 58% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 539.0 $(M+Na)^+$.

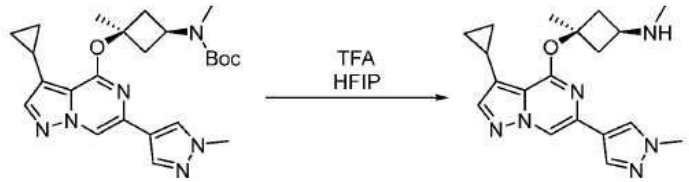
[2352] *2. tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트의 합성*



[2353]

[2354] 반응 바이알에 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-아이오도-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(103㎎, 0.191㎜ol), 탄산칼륨(132㎎, 0.572㎜ol), Pd(dppf)Cl2(28㎎, 0.038㎜ol) 및 포타슘 사이클로프로필트라이플루오로보레이트(56㎎, 0.381㎜ol)를 충전시켰다. 증발 및 질소로의 재충전을 3회 반복함으로써 반응 바이알 내의 분위기를 교환시켰다. 다이옥산(1.8㎖) 및 물(0.2㎖)을 바이알에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 질소로 15분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열시키고, RT로 만들고, EtOAc(5㎖)로 희석시켰다. 암갈색 반을 혼합물을 실리카 플러그에 로딩하고, 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)시켜 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(20㎎, 23% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 453.0 $(M+H)^+$.

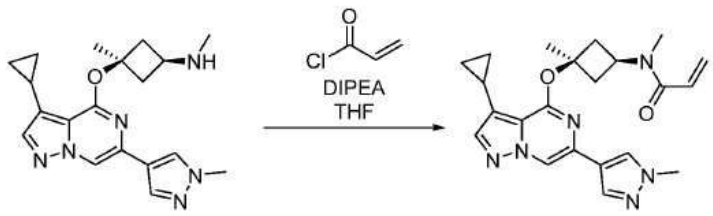
[2355] *3. (1s,3s)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N,3-다이메틸사이클로부탄-1-아민의 합성*



[2356]

[2357] 실시예 226에 대한 유사한 방법을 사용하여 tert-부틸 ((1s,3s)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(20㎎, 0.046㎜ol)로부터 표제 화합물을 합성하였다. 조물질(100% 수율로 가정)을 정제시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다. LCMS m/z = 453.1 $(M+H)^+$.

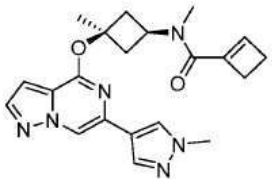
[2358] *4. N-((1s,3s)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-3-메틸사이클로부틸)-N-메틸아크릴아마이드의 합성*



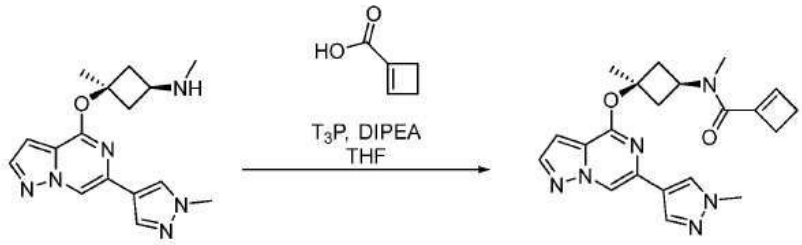
[2359]

[2360] 조물질 (1s,3s)-3-((3-사이클로프로필-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-N,3-다이메틸사이클로부탄-1-아민(16㎎, 0.046㎜ol)으로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 27과 동일한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(12g SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 표제 화합물(2.8㎎, 15% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS m/z = 389.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.63-6.87 (m, 1H), 6.11-6.28 (m, 1H), 5.74 (br d, *J*=8.55 Hz, 1H), 4.50-4.79 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.97-3.11 (m, 3H), 2.65-2.91 (m, 4H), 2.23-2.33 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 0.97-1.07 (m, 2H), 0.64-0.77 (m, 2H).

[2361] **실시예 230**: *N*-메틸-*N*-((1*s*,3*s*)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)사이클로부트-1-엔-1-카복스아마이드

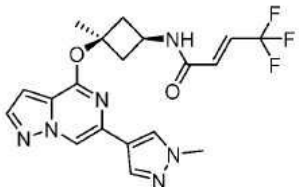
[2362] 

[2363] *N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)사이클로부트-1-엔-1-카복스아마이드의 합성*

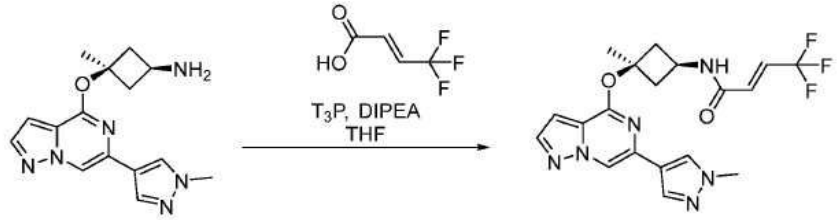
[2364] 

[2365] 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 (1s,3s)-N,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(25mg, 0.080mmol)으로부터 사이클로부트-1-엔-1-카복실산(16mg, 0.160mmol)을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 조물질을 분취용 HPLC(칼럼 Waters XSelect CSH Prep C18 5 μm OBD 19×100mm; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5-75% 아세토나이트릴)로 정제시켜 N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)사이클로부트-1-엔-1-카복스아마이드(5mg, 12% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 415.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.97 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 6.50-6.61 (m, 1H), 4.60-4.81 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.92-3.18 (m, 3H), 2.76-2.92 (m, 5H), 2.68 (br s, 1H), 2.41-2.61 (m, 2H), 1.84 (s, 3H).

[2366] **실시예 231**: (*E*)-4,4,4-트라이플루오로-*N*-((1*s*,3*s*)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드

[2367] 

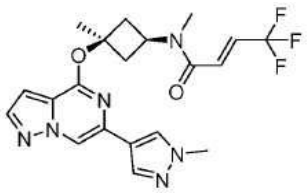
[2368] *(E)-4,4,4-트라이플루오로-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드의 합성*

[2369] 

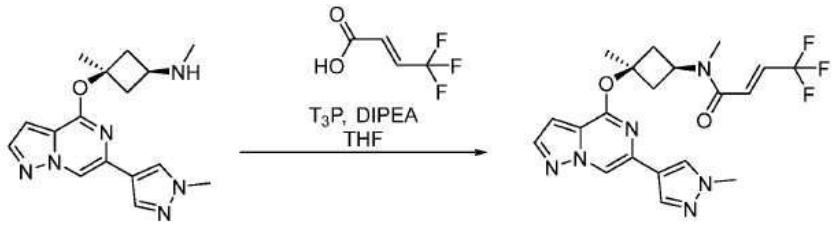
[2370] (1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(30mg, 0.100mmol)으로부터 출발하고 (E)-4,4,4-트라이플루오로부트-2-엔오산(28mg, 0.201mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 조물질을 분취용 HPLC(칼럼 Waters XSelect CSH Prep C18 5μm OBD 19×100mm; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5-75% 아세토나이트릴)로 정제시켜 (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드(25mg, 60% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 443.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87-7.94 (m, 2H), 6.68-6.79 (m, 2H), 6.60-

6.68 (m, 1H), 4.27 (quin, *J*=8.09 Hz, 1H), 3.87-3.99 (m, 3H), 2.96 (ddd, *J*=2.75, 7.33, 10.07 Hz, 2H), 2.51 (dt, *J*=2.75, 9.31 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H).

[2371] **실시예 232**: (*E*)-4,4,4-트라이플루오로-*N*-메틸-*N*-((1*s*,3*s*)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드

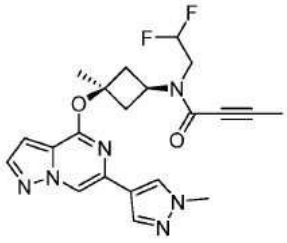
[2372] 

[2373] *(E)-4,4,4-트라이플루오로-N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드의 합성*

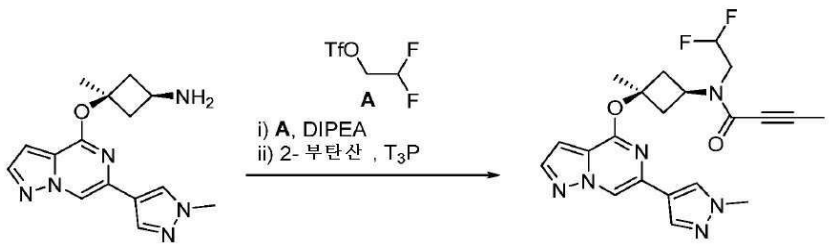
[2374] 

[2375] (1s,3s)-N,3-다이메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(25mg, 0.080mmol)으로부터 출발하고 (E)-4,4,4-트라이플루오로부트-2-엔오산(22mg, 0160mmol)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 조물질을 분취용 HPLC(칼럼 Waters XSelect CSH Prep C18 5㎛ OBD 19×100㎜; 조건: 0.1% v/v 탄산암모늄/물 중의 5-75% 아세토나이트릴)로 정제시켜 (E)-4,4,4-트라이플루오로-N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-엔아마이드(25mg, 73% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 457.1 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.40 (d, *J*=4.88 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=3.05 Hz, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.29 (dd, *J*=2.14, 15.57 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J*=1.83, 15.26 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J*=1.83, 6.71 Hz, 1H), 6.63-6.74 (m, 1H), 4.60-4.74 (m, 1H), 4.45 (quin, *J*=8.24 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.78-2.92 (m, 3H), 2.66-2.76 (m, 1H), 1.85 (d, *J*=2.44 Hz, 3H).

[2376] **실시예 233**: *N*-(2,2-다이플루오로에틸)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아마이드

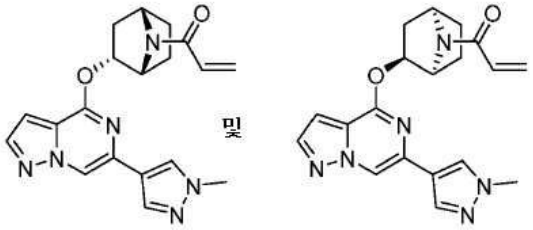
[2377] 

[2378] *N-(2,2-다이플루오로에틸)-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아마이드의 합성*

[2379] 

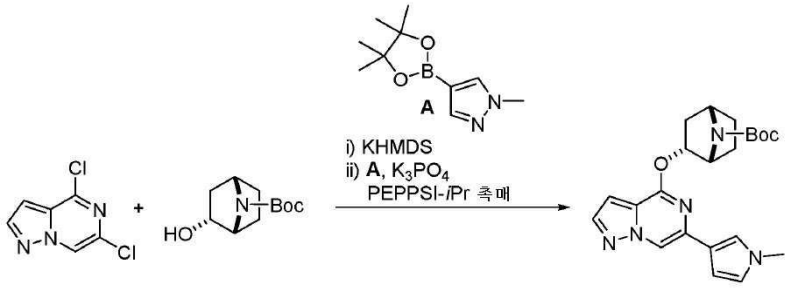
[2380] RT에서 DMF(2㎖) 중의 (1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(106㎛ol, 0.355mmol) 및 2,2-다이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트(105mg, 0.533mmol)의 용액에 DIPEA(310㎕, 1.78mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. RT에서 상기 반응 혼합물에 2-부티노산(60mg, 0.711mmol) 및 T3P(452mg, 0.710mmol, 50% 순도)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10㎖) 및 포화 수성 NH4Cl(10㎖)로 희석시키고, 유기상을 물(10㎖) 및 염수(10㎖)로 세척하였다. 합한 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(24g SiO2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 N-(2,2-다이플루오로에틸)-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)사이클로부틸)부트-2-인아마이드(23mg, 15% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 451.2 $(M+Na)^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.37 (dd, *J*=1.22, 10.38 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=9.16 Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 6.67-6.82 (m, 1H), 5.83-6.18 (m, 1H), 4.16-4.81 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 1H), 3.93 (d, *J*=1.83 Hz, 3H), 3.78 (dt, *J*=4.27, 14.04 Hz, 1H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.61-2.82 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 3H), 1.82 (d, *J*=19.53 Hz, 3H).

[2381] **실시예 234 및 235**: 1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-((6-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*a*]피라진-4-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온



[2382]

[2383] *1. rac-tert-부틸 (1R,2R,4S)-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카복실레이트의 합성*

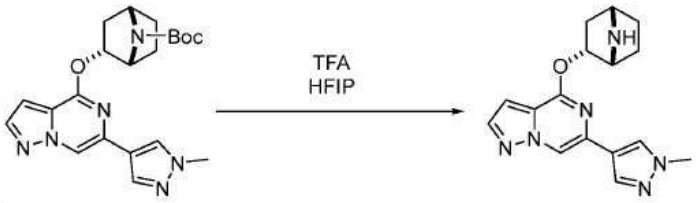


[2384]

[2385] RT에서 다이옥산(40㎖) 중의 rac-tert-부틸 (1R,2R,4S)-2-하이드록시-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카복실레이트(1g, 4.69mmol)의 용액에 KHMDS(THF 중의 1M 중의 8.53㎖)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 다이옥산(20㎖) 중의 4,6-다이클로로피라졸로[1,5-a]피라진(801mg, 4.26mmol)의 용액을 적가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 질소를 15분 동안 반응 혼합물을 탈기시켰다. 이것에 PEPPSI-*i*Pr 촉매(290mg, 0.426mmol), 그 다음 물(10㎖) 중의 K_3PO_4(1.81g, 8.53mmol)의 미리 탈기된 용액 및 다이옥산(10㎖) 중의 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(1.77g, 8.53mmol)을 첨가하였다. 질소를 추가로 15분 동안 생성된 혼합물에 버블링한 후 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 가열시켰다. 이 반응물을 염수(50㎖)와 EtOAc(50㎖) 사이에 분배시키고, 생성된 2상 혼합물을 Celite 플러그에 통과시켰다. 유기상을 분리시키고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(40g SiO_2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 rac-tert-부틸 (1R,2R,4S)-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카복실레이트를 어두운 색 검(100% 수율로 가정)으로 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 다음 단계에 사용하였다. LCMS m/z = 411.1 $(M+H)^+$.

[2386] *2. rac-4-(((1R,2R,4S)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-*

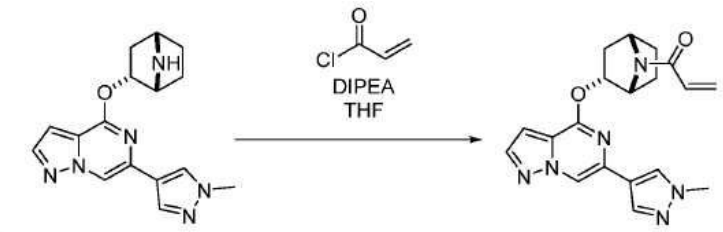
a]피라진의 합성



[2387]

[2388] 실시예 226에 대해서 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 (1R,2R,4S)-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-카복실레이트(1.75g, 4.26mmol)로부터 합성하였다. 칼럼 크로마토그래피(24g SiO_2, 헵탄 중 60-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)는 rac-4-(((1R,2R,4S)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진을 오렌지색 오일로서 제공하였다(676mg, 51% 수율). LCMS m/z = 311.1 $(M+H)^+$.

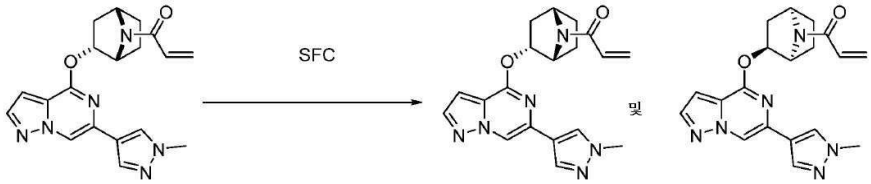
[2389] *3. rac-1-((1R,2R,4S)-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온의 합성*



[2390]

[2391] 4-(((1R,2R,4S)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)옥시)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진(676mg, 2.18mmol)으로부터 출발한 것을 제외하고는 실시예 27과 동일한 방식으로 표제 화합물을 합성하였다. 물질을 칼럼 크로마토그래피(40g SiO2, 헵탄 중 0-100% EtOH:EtOAc(2% NH_4OH) 1:3)로 정제시켜 *rac-1-((1R,2R,4S)-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온*(786mg, 99% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS m/z = 365.1 $(M+H)^+$.

[2392] *1-((1R,2R,4S)-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온 및 1-((1S,2S,4R)-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온의 제조*



[2393]

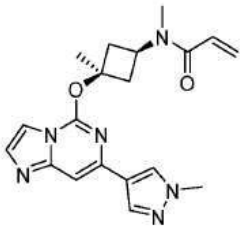
[2394] rac-1-((1R,2R,4S)-2-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피라진-4-일)옥시)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)프로프-2-엔-1-온(786mg, 2.16mmol)을 분취용-SFC(CHIRALPAK IG 30×250mm, 5um, 방법: 50% MeOH, 개질제 없음, CO_2 (유량: 100mℓ/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃))로 분리시켜 하기를 제공하였다:

[2395] *피크 1(또는 E1), **실시예 234**; (246mg); LCMS m/z = 365.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.85-7.99 (m, 1H), 7.73-7.85 (m, 2H), 6.68 (d, *J*=2.01 Hz, 1H), 6.50-6.64 (m, 1H), 6.24 (br d, *J*=16.82 Hz, 1H), 5.66-5.77 (m, 1H), 5.18-5.34 (m, 1H), 4.80-5.09 (m, 1H), 4.45-4.63 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.34-2.52 (m, 1H), 1.95-2.20 (m, 1H), 1.37-1.87 (m, 4H).

[2396] *피크 2(또는 E2), **실시예 235**; (252mg); LCMS m/z = 365.1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.25 (s, 1H), 7.85-7.99 (m, 1H), 7.73-7.85 (m, 2H), 6.68 (d, *J*=2.01 Hz, 1H), 6.50-6.64 (m, 1H), 6.24 (br d,

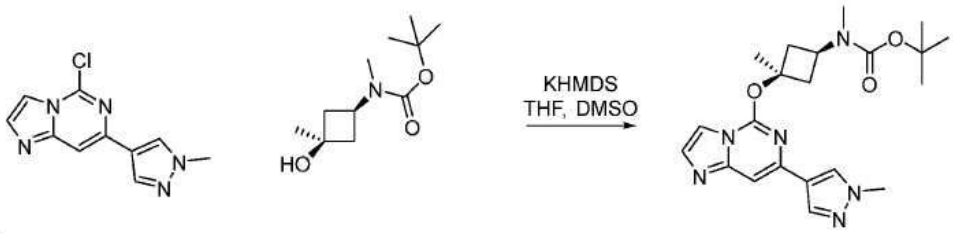
J=16.82 Hz, 1H), 5.66-5.77 (m, 1H), 5.18-5.34 (m, 1H), 4.80-5.09 (m, 1H), 4.45-4.63 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.34-2.52 (m, 1H), 1.95-2.20 (m, 1H), 1.37-1.87 (m, 4H).

[2397] **실시예 236**: N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드



[2398]

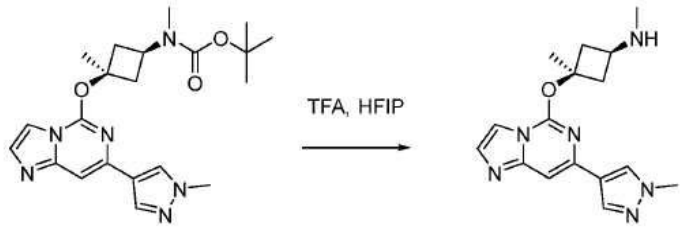
[2399] *1. tert-부틸 메틸((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트의 합성*



[2400]

[2401] N_2 분위기 하에서 빙수 냉각욕에서 무수 THF(8㎖) 중의 tert-부틸 ((1s,3s)-3-하이드록시-3-메틸사이클로부틸)(메틸)카바메이트(800㎎, 3.72㎜ol)의 용액에 KHMDS 용액(THF 중의 1M, 8.4㎖)을 첨가하였다. 이 반응물을 빙수욕에서 15분 동안 교반한 후, DMSO(8㎖) 중의 5-클로로-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘(650㎎, 2.78㎜ol)의 용액을 첨가하였다. 합한 반응 혼합물을 주변 온도까지 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. 물(20㎖), 그 다음 1N HCl 용액을 pH = 7까지, 그리고 EtOAc(50㎖)를 첨가하였다. 층을 분리시키고, 수성상을 추가의 EtOAc(50㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 그 다음 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 조물질을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 내지 100%[3:1 EtOAc/EtOH]의 구배)로 정제시켜 tert-부틸 메틸((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트를 회백색 고체로서 제공하였다(282㎎, 25% 수율). ESI-MS (M+H)+: 413.2. ^{1}H NMR (500MHz, MEOH-d_4) δ: 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.45-4.21 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.83-2.73 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[2402] *2. (1s,3s)-N,3-다이메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부탄-1-아민의 합성*

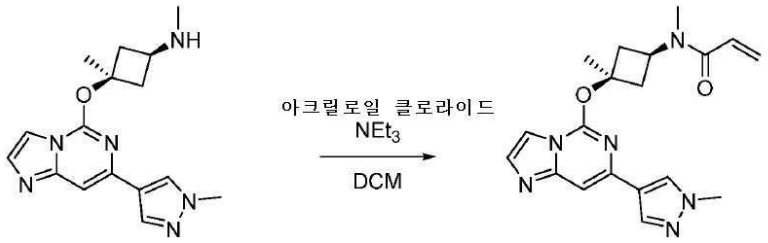


[2403]

[2404] 헥사플루오로아이소프로판올(4.7㎖) 중의 tert-부틸 메틸((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)카바메이트(282㎎, 684㎛ol)의 용액을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 TFA(168㎕, 2.20㎜ol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도까지 가온시키고, 4시간 동안 교반하고, 그 다음 농축시키고, EtOAc(10㎖)에 재용해시켰다. 포화 수성 중탄산염 용액을 중성 pH까지 첨가하고, 층을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc(10㎖×2)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 (1s,3s)-N,3-다이메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클

로부탄-1-아민을 주황색 필름(조물질, 정량적 수율로 가정)으로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ESI-MS (M+H)+: 313.1.

[2405] *3.*
N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드의 합성



[2406]

[2407] DCM(3.4㎖) 중의 (1s,3s)-N,3-다이메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부탄-1-아민(213㎎, 682㎛ol)의 용액에 트라이에틸아민(285㎕, 2.05㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙수욕에서 냉각시키고, 그 다음 아크릴로일 클로라이드(83㎕, 1.02㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 빙수욕에서 교반하고, 그 다음 주면 온도까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 실리카겔 칼럼에 직접 로딩하고, 정제시켜(헵탄 중 0에서 100%[3:1 EtOAc/EtOH]의 구배) 조 생성물을 제공하였다. 회수된 물질을 역상 HPLC(CHIRALPAK AD-H 30×250㎜, 5um, 구배 = 30% MeOH CO_2(유량: 100㎖/분, ABPR 120bar, MBPR 40psi, 칼럼 온도 40℃)로 추가로 정제시켜 N-메틸-N-((1s,3s)-3-메틸-3-((7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)옥시)사이클로부틸)아크릴아마이드를 필름으로서 제공하였다(6.3㎎, 2단계에 걸쳐서 3% 수율). ESI-MS (M+H)+: 367.1. ^{1}H NMR (500MHz, 클로로폼-d) δ: 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 1H), 6.56 (br dd, *J* = 16.8 Hz, 10.7 Hz, 1H), 6.34 (br d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.02-3.97 (m, 3H), 3.03 (br s, 3H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.70 (br s, 2H), 1.90 (s, 3H).

[2408] **염기성 PSR 방법:** 반응 혼합물에 3㎖ 포화 NaHCO3를 첨가하고, 3×3㎖ EtOAc를 추출하였다. 유기층을 합하고, 농축 건조시키고, 그 다음 2㎖ DMSO로 희석시키고, 0.2um 시린지 필터로 통과시켰다. 생성물을 30㎖/분의 유량으로 Waters Sunfire Prep C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H2O(A) 및 MeCN(B) 및 5 - 60% B(0.2% NH_4HCO_3 최종 v/v % 개질제)의 구배를 사용하여 분취용-HPLC로 단리시켰다.

[2409] **산성 PSR 방법:** 반응 혼합물에 3㎖ 포화 NaHCO3를 첨가하고, 3×3㎖ EtOAc를 추출하였다. 유기층을 합하고, 농축 건조시키고, 그 다음 2㎖ DMSO로 희석시키고, 0.2um 시린지 필터로 통과시켰다. 생성물을 30㎖/분의 유량으로 Waters Sunfire Prep C18, 5㎛, 19㎜×100㎜ 칼럼, 이동상 H2O(A) 및 MeCN(B) 및 5 - 60% B(0.2% TFA 최종 v/v % 개질제)의 구배를 사용하여 분취용-HPLC로 단리시켰다.

[2410] **D. 실험 시험**

[2411] *시험관내* BTK 키나제 검정: Btk-PolyGAT-LS 검정

[2412] BTK 시험관내 검정의 목적은 IC50의 측정을 통해 BTK에 대한 화합물 효력을 결정하는 것이다. 활성 BTK 효소(Upstate 14-552), ATP 및 저해제의 존재 하에서 플루오레세인-표지된 polyGAT 펩타이드(Invitrogen PV3611)의 인산화량을 모니터링한 후 화합물 저해를 측정한다. BTK 키나제 반응을 검은색 96웰 플레이트(costar 3694)에서 수행하였다. 전형적인 검정을 위해, 키나제 완충액(10mM Tris-HCl pH 7.5, 10mM MgCl2, 200㎛M Na3PO4, 5 mM DTT, 0.01% Triton X-100, 및 0.2㎎/㎖ 카세인) 중의 ATP/펩타이드 마스터 믹스(최종 농도; ATP 10㎛M, polyGAT 100nM)의 24pL 분취량을 각각의 웰에 첨가하였다. 다음으로, 100% DMSO 용매에서 4배, 40X 화합물 적정 1pL를 첨가한 다음, 1X 키나제 완충액(최종 농도 0.25nM)에서 15uL의 BTK 효소 혼합물을 첨가한다. 검정을 30분 동안 인큐베이션시킨 후 50mM EDTA 용액 28pL로 중단시켰다. 키나제 반응의 분취량(5uL)을 저부피 백색 384 웰 플레이트(Corning 3674)로 옮기고, 5pL의 2× 검출 완충액(Invitrogen PV3574, 4nM Tb-PY20 항체, Invitrogen PV3552 포함)을 첨가한다. 플레이트를 덮고, 실온에서 45분 동안 인큐베이션시킨다. Molecular Devices M5(332nm 여기; 488nm 방출; 518nm 플루오레세인 방출)에서 시간 분해 형광(TRF)을 측정한다. IC50 값을 DMSO 대조군에서 결정된 100% 효소 활성 및 EDTA 대조군에서 0% 활성으로 4개의 매개변수 맞춤을 사용하여

계산한다.

[2413] 표 1은 시험관내 Btk 키나제 검정에서 본 발명의 선택된 예시적인 화합물의 활성을 나타내며, 여기서 각각의 화합물 번호는 본 명세서의 실시예 1 내지 실시예 236에 제시된 화합물 번호에 상응한다.

[2414] "†"는 1 μM 초과 10 μM 이하의 IC_{50}을 나타낸다. "††"는 10nM 초과 1 μM 이하(10nM < IC_{50} ≤ 1 μM)의 IC_{50}을 나타낸다. "†††"는 1nM 초과 10nM 이하(1nM < IC_{50} ≤ 10nM)의 IC_{50}을 나타낸다. "††††"는 1nM 미만의 IC50을 나타낸다.

표 1

[2415]

실시예 번호	IC50 (nM)
195	†
2, 6, 9, 10, 17, 20, 23, 24, 26 E1, 27, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 47, 49, 51, 55, 58, 69 E2, 71 E2, 74, 75, 87, 89, 90, 91, 94, 97, 104, 105, 106, 112, 114, 119, 122, 129, 131, 132, 135, 137, 144, 153, 154, 161, 168, 170, 171, 176, 178, 180, 182, 184, 191, 192, 194, 196, 198, 202, 203, 204, 208, 210, 216, 219, 222, 223	††
1, 4, 11, 12, 14, 15, 18, 21, 22, 25, 33, 34, 35, 36, 37, 43, 46, 48, 52, 53, 54, 56, 57, 62, 64, 65, 69 E1, 70, 71 E1, 73, 76, 78, 81, 82, 83, 86, 88, 93, 102, 103, 107, 109, 113, 115, 117, 121, 123, 124, 125, 130, 134, 136, 138, 141, 142, 143, 147, 148, 149, 152, 157, 158, 159, 164, 165, 169, 173, 183, 188, 189, 193, 199, 201, 205, 207, 212, 213, 215, 217, 218, 220, 230, 236	†††
3, 5, 7, 8, 13, 16, 19, 26 E2, 28, 29, 30, 31, 50, 59, 60, 61, 63, 66, 67, 68, 72 E1, 77, 79, 80, 84, 85, 92, 95, 96, 98, 99. 100, 101, 108, 110, 111, 116, 118, 120, 126, 127, 128, 133, 139, 140, 145, 146, 150, 155, 156, 160, 162, 163, 166, 167, 172, 174, 175, 177, 179, 181, 185, 186, 187, 190, 195, 197, 200, 209, 211, 214, 221, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 231, 232, 233, 234, 235	††††

[2416] 시험관내 전혈 CD69 검정

[2417] 건강 공여자로부터의 인간 헤파린 처리된 정맥혈을 96-웰 플레이트에 분취하고, DMSO 중의 화학식 I 화합물의 연속 희석액 또는 약물이 없는 DMSO로 "스파이킹"하였다. 모든 웰에서 DMSO의 최종 농도는 0.1%였다. 플레이트를 37℃에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 약물 함유 샘플을 0.1μg/mℓ 마우스 항-인간 IgD-덱스트란(1A62) 또는 20μg/mℓ 다클론성 토끼 F(ab')2 항-인간 IgD로 자극하였다. 인산염 완충 식염수(PBS)를 비자극 음성 대조군 샘플에 첨가하고 플레이트를 37℃에서 밤새(18 내지 22시간) 인큐베이션시켰다. 형광색소-접합된 항-CD19 및 항-CD69 항체로 세포를 염색하였다. Lyse/fix 용액을 사용하여 저장성 용해에 의해 적혈구를 제거하고, 나머지 세포를 고정시킨 다음, 유세포 분석기로 분석하였다. CD19+ B 세포를 게이팅하고, CD69 발현에 대해 분석하였다. CD69를 발현하는 B 세포의 백분율을 약물 농도의 log10에 대해 플로팅하고, 최적 곡선(가변 힐 기울기)을 생성하여 IC50 값을 얻었다.

[2418] 표 2는 시험관내 전혈 CD69 검정에서 본 발명의 선택된 예시적인 화합물의 활성을 나타내며, 여기서 각각의 화합물 번호는 본 명세서의 실시예 1 내지 실시예 80에 제시된 화합물 번호에 상응한다.

[2419] "†"는 10 μM 초과의 IC_{50}을 나타낸다. "††"'는 1 μM 초과 10 μM 이하(1 μM < IC_{50} ≤ 10 μM)의 IC_{50}을 나타낸다. "†††"'는 1 μM 미만의 IC_{50}을 나타낸다.

표 2

실시예 번호	IC50 (nM)
1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 20, 23, 24, 25, 26 E1, 54, 55, 56, 58, 60, 63	†
7, 8, 15, 21, 22, 27,31, 33, 39, 57, 62, 70, 71 E2, 72 E1, 81, 92, 98, 101, 103, 104, 113, 115, 123, 124, 125, 127, 129, 130, 141, 160, 164, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 176, 178, 183, 185, 189, 191, 192, 193, 199, 207, 212, 213, 215, 217, 220, 221, 224, 234	††
13, 16, 19, 26 E2, 28, 29, 30, 34, 43, 59, 61, 64, 66, 67, 71 E1, 79, 85, 86, 93, 95, 96, 99, 100, 107, 108, 109, 110, 111, 116, 117, 118, 120, 121, 126, 128, 139, 140, 143, 145, 146, 148, 150, 158, 166, 167, 174, 175, 177, 179, 186, 187, 188, 190, 197, 200, 211, 214, 225, 226, 228, 229, 231, 232, 233, 235, 236	†††

[2420]

[2421] 하기 화합물은 아직 CD69 검정에서의 분석을 위해서 제출되지 않았다:

[2422] 17, 18, 32, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 65, 68, 69 E1, 69 E2, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 82, 83, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 94, 97, 102, 105, 106, 119, 112, 114, 119, 122, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 142, 144, 147, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 161, 162, 163, 165, 180, 181, 182, 184, 194, 195, 196, 198, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 216, 218, 219, 222, 223, 227.